骨髓纤维化中西医结合治疗

黄世林◎指导
孙淑君◎主编

GUSUI XIANWEIHUA ZHONGXIYI JIEHE ZHILIAO

全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社

黄世林教授，男，1932 年 5 月出生，沈阳军区解放军 210 医院“北方中医血液病医院”院长，中国人民解放军中医血液病研究所所长，主任医师、博士生导师，技术 1 级，文职 1 级，享受政府特殊津贴。1969 年毕业于北京中医学院（现为北京中医药大学），从事中医内科临床、教学和科研工作 46 年。在中医、中西医药结合治疗血液系统疾病等方面造诣颇深，主攻白血病、恶性淋巴瘤、再生障碍性贫血、系统性红斑狼疮等疾病。曾任全军医学科委会常委、全军中医药学会会长、中国中西医结合学会副会长。

孙淑君，女，1970 年 12 月出生，沈阳军区解放军 210 医院中医血液科副主任医师，中医师承制博士，1995 年于辽宁中医学院毕业，获学士学位；2000 年于江西中医学院硕士毕业，师从张小萍教授，获硕士学位；2013 年于解放军医学院博士毕业，获医学博士学位，师从黄世林教授。从事中西医结合治疗血液系统疾病、风湿免疫性疾病 14 年，积累了丰富的临床经验，擅长急慢性白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、再生障碍性贫血、过敏性紫癜、系统性红斑狼疮等疾病的中西医诊治，在中西医结合治疗骨髓纤维化、免疫性血小板减少症领域进行深入的临床研究，同时擅长消化系统疾病、肾病、皮肤病等内科杂症的中医治疗。辽宁省中西医结合学会风湿病专业委员会委员。参与多项国家、军队课题研究，承担大连市课题 1 项获中国中西医结合学会一等奖 1 项、中华中医药学会李时珍医药创新奖 1 项，全军医疗成果三等奖 1 项，在国家统计源期刊发表论文 20 余篇，参编著作 2 部。

骨髓纤维化中西医结合治疗

指　导　黄世林

主　编　孙淑君

编　委　（按首字拼音排序）

陈楠楠　郭爱霞　韩福英

刘晓宇　王　伟　王晓波

向　阳　肖景文　张　励

果粉藏書

時光若水
總是無言

中国中医药出版社

·北　京·

图书在版编目（CIP）数据

骨髓纤维化的中西医结合治疗 / 孙淑君主编. —北京：中国中医药出版社，2016.8

ISBN 978-7-5132-2769-8

Ⅰ.①骨… Ⅱ.①孙… Ⅲ.①骨髓纤维化—中西医结合疗法 Ⅳ.①R551.305

中国版本图书馆CIP数据核字（2015）第214457号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路28号易亨大厦16层

邮政编码 100013

传真 010 64405750

廊坊成基包装装潢有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 787×1092 1/16 印张14 彩插3 字数367千字

2016年8月第1版 2016年8月第1次印刷

书 号 ISBN 978-7-5132-2769-8

*

定价 50.00 元

网址 www.cptcm.com

如有印装质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

购书热线 010 64065415 010 64065413

微信服务号 zgzyycbs

书店网址 csln.net/qksd/

官方微博 http://e.weibo.com/cptcm

淘宝天猫网址 http://zgzyycbs.tmall.com

前　言

《骨髓纤维化中西医结合治疗》为第一部中西医结合治疗骨髓纤维化的专著，并首次将临床上骨髓纤维化病例的病理图谱纳入书中，也是第一部同时从中医药学和现代医学角度论述骨髓纤维化病因、发病机制、诊断及治疗的专著。本书共十二章，从骨髓纤维化概述、中医对骨髓纤维化病名和病因病机的认识、骨髓的结构和功能、病因、发生机制、诊断、中医药治疗、现代治疗、预后与转归、继发性骨髓纤维化、骨髓纤维化的预防和调理等方面进行论述。特别是本书提供了临床治疗骨髓纤维化患者的病理活检图片，可供同道学习参考，希冀共同深入认知骨髓纤维化，共同促进骨髓纤维化实验与临床研究，使骨髓纤维化患者最终受益。

骨髓纤维化是一种骨髓增殖性疾病，是以骨髓中成纤维细胞增殖，胶原纤维沉积伴有肝脾等器官髓外造血为特征的一组疾病，为少见疾病，也是难治性疾病，发病率约 0. 2/10 万 ~2/10 万人口，部分病例可和其他骨髓增殖性疾病如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症相互转化。根据有无病因可分为原发性骨髓纤维化和继发性骨髓纤维化。临床以慢性原发性骨髓纤维化居多，多数起病及进展缓慢，病程 1~30 年不等，确诊后中位生存时间为 5 年，极少部分病例可转变为急性白血病。随着生命科学临床与实验研究的迅速发展，研究者与临床医生对骨髓纤维化的发病机制及现代治疗都有了更新的认识，酪氨酸激酶 JAK2V617 突变检测提高了原发性骨髓纤维化的诊断率，并作为新的靶向治疗目标，为骨髓纤维化患者提供了新的治疗途径。2011 年美国 FDA 批准新药磷酸鲁索替尼用于治疗中度或高危骨髓纤维化，经Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验，随访 2 年，其疗效程度达到了临床意义，可以使死亡率减低 50%，并使很多患者重新恢复了日常活动。但磷酸鲁索替尼并不能治愈该疾病，这些数据的长期意义仍需长期的临床研究来

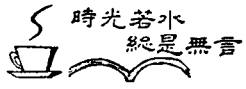
评估。中医学是中国的瑰宝之一，在医学领域占有不可替代的地位，尤其在中医药或中西医结合治疗血液病中，亦展露出其确切的疗效、较低不良反应的优势。

中国人民解放军中医血液病研究所是国家中医药管理局重点学科及白血病专病治疗中心，在黄世林教授的带领下，运用中西医结合方法治疗白血病、再生障碍性贫血、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、免疫性血小板减少症、骨髓纤维化等血液系统疾病，均取得很好的疗效。黄老研制的复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞白血病完全缓解率达到98%以上，85%以上可获得长期生存乃至根治。黄老运用中医药为主，中西医药结合的方法治疗骨髓纤维化亦取得了显著疗效，部分病例的骨髓可恢复正常造血，为慢性骨髓纤维化患者长期生存开创了先河，为病者造福。尽管本病发病率极低，我们仍然积累了一些病例与同仁分享，希望随着医学科学的发展，运用中西医结合方法令目前尚不能解决的骨髓纤维化疾病的治疗有所突破。

疗效是评价治疗方法的金标准，本书以疗效为立足点，突出中医药治疗的特色与优势，着力从中医药角度，联合烷化剂和或低剂量糖皮质激素等治疗方法，系统总结了中西医结合治疗骨髓纤维化的成果和进展，并附录骨髓纤维化病例的病理图谱，客观说明中西医结合治疗骨髓纤维化对骨髓的动态作用。本书详细阐明骨髓纤维化的基础与临床，并将国内外最新研究成果纳入书中，力求较高的实用性、研究性与可参考性。希望能与同仁共勉，为骨髓纤维化患者的康复共同努力。编者力尽所能编著此书，难免疏漏或有异议之处，敬请同仁指正与研讨。

中国人民解放军第210医院
解放军中医血液病研究所
孙淑君

2016年6月



目 录

第一章 概述 …… 1

第二章 中医学对骨髓纤维化的认识 …… 3

第一节 病名的认识 …… 3

第二节 病因病机的认识 …… 3

一、热瘀阴亏 …… 4

二、热毒蕴肝、瘀血阻滞 …… 5

三、肾虚 …… 6

四、肾虚痰瘀内积 …… 7

五、瘀血内停 …… 7

第三章 骨髓结构和功能 …… 9

第一节 骨髓微细结构 …… 10

一、造血组织 …… 10

二、造血微环境 …… 13

三、髓血屏障 …… 27

四、骨髓细胞的黏附与归巢 …… 28

第二节 骨髓的功能 …… 30

第四章 病因 …… 34

第五章 发生机制 …… 36

第一节 参与骨髓纤维化的细胞 …… 36

一、多能造血干细胞 …… 36

二、巨核细胞 …… 37
三、成纤维细胞 …… 39
四、单核 / 巨噬细胞 …… 39
五、成骨细胞及破骨细胞 …… 40
第二节 细胞因子的作用 …… 41
一、血小板衍化生长因子 …… 41
二、转化生长因子 -β …… 42
三、碱性成纤维细胞生长因子 …… 44
四、表皮生长因子 …… 44
五、白细胞介素 -1 …… 45
六、血小板生长因子 …… 46
七、血小板第Ⅳ因子 …… 47
八、钙调节蛋白 …… 47
九、干细胞因子 …… 47
十、CD44 …… 47
十一、肿瘤坏死因子 …… 48
十二、其他细胞因子 …… 48
第三节 骨髓基质的成分与作用 …… 49
第四节 其他骨髓因素对骨髓纤维化的影响 …… 50
一、间充质干细胞 …… 50
二、基质金属蛋白酶和金属蛋白酶组织抑制剂 …… 51
三、血管生成 …… 51
第五节 免疫异常介导纤维组织增生 …… 52
第六节 维生素 D 与骨髓纤维化的关系 …… 53
第七节 基因突变与骨髓纤维化的关系 …… 53
一、JAK2V617F 突变 …… 53
二、原癌基因独立生长因子 …… 55
第八节 骨髓纤维化的形成过程 …… 55

第九节 活性氧与骨髓纤维化的关系 …… 56
第十节 髓外造血的发病机制 …… 57
一、代偿造血 …… 57
二、胚胎性造血 …… 58
三、窦状隙造血 …… 58
第十一节 急性骨髓纤维化的发病机制 …… 58
第六章 骨髓纤维化的诊断方法 …… 64
第一节 骨髓纤维化的临床表现 …… 64
一、慢性型 …… 64
二、急性型 …… 68
三、儿童型 …… 69
第二节 实验室检查 …… 69
一、外周血 …… 69
二、骨髓涂片 …… 71
三、组织化学染色 …… 72
四、骨髓纤维化的组织学检查 …… 72
五、细胞遗传学和分子生物学 …… 79
六、祖细胞培养 …… 81
七、血清学检查 …… 81
八、影像学检查 …… 82
第三节 诊断标准 …… 86
一、原发性骨髓纤维化的诊断标准 …… 86
二、急性骨髓纤维化的诊断标准 …… 90
第四节 骨髓纤维化的鉴别诊断 …… 90
一、骨髓增殖性疾病 …… 90
二、急性白血病 …… 92
三、机械性损伤 …… 92

四、继发性骨髓纤维化 …… 92
五、急性骨髓纤维化 …… 93
六、各种不同病因引起的巨脾 …… 94
七、骨髓病性贫血 …… 95

第七章 中医药治疗 …… 98
第一节 辨证治疗 …… 98
一、单病机治疗 …… 98
二、分型论治 …… 101
第二节 其他治疗 …… 103
一、中药及复方 …… 103
二、针刺治疗 …… 104
第三节 中药抗纤维化的作用机制研究 …… 105
一、单味中药及其提取物 …… 105
二、中药复方 …… 113

第八章 现代治疗 …… 118
第一节 改善贫血 …… 119
一、雄激素及蛋白同化激素 …… 119
二、红细胞生成素 …… 123
三、输血及去铁治疗 …… 125
四、维生素 B_6 …… 128
第二节 糖类皮质激素 …… 129
一、用法与用量 …… 129
二、不良反应 …… 130
三、注意事项 …… 131
第三节 细胞毒药物 …… 133
一、白消安 …… 134
二、羟基脲 …… 136

三、硫鸟嘌呤 …… 137
四、苯丁酸氮芥 …… 138
第四节 JAK 激酶抑制剂 …… 140
一、磷酸鲁索替尼 …… 140
二、其他 JAK 激酶抑制剂 …… 143
三、JAK 激酶抑制剂的安全性 …… 143
第五节 非 JAK 激酶抑制剂 …… 144
一、干扰素 …… 144
二、沙利度胺 …… 146
三、雷利度胺 …… 151
四、泊马度胺 …… 151
五、甲磺酸伊马替尼 …… 152
六、依维莫司 …… 157
七、帕比司他 …… 157
八、erismodeib …… 157
九、赖氨酰氧化酶相关制剂 …… 157
十、伊美司他 …… 157
第六节 既往应用的其他抗纤维化药物 …… 158
一、1,25- 双羟维生素 D_3 …… 158
二、青霉胺 …… 158
三、秋水仙碱 …… 161
四、人 TNF 受体 p75-Fc 蛋白 …… 163
五、吡非尼酮 …… 164
六、干扰胶原代谢药物 …… 164
第六节 JAK 激酶抑制剂联合治疗 …… 165
一、帕比司他联合 ruxolitinib …… 165
二、ruxolitinib 联合聚乙二醇干扰素 …… 165
三、JAK 激酶抑制剂联合异基因造血干细胞移植 …… 165

第七节 治疗脾肿大 …… 165
一、化学疗法 …… 165
二、脾区放射治疗 …… 166
三、脾切除术 …… 168
四、部分脾动脉栓塞术 …… 171
第八节 造血干细胞移植 …… 172
第九节 急性骨髓纤维化的治疗 …… 175

第九章 预后与转归 …… 182
第一节 预后因素的分析 …… 182
一、年龄 …… 184
二、临床表现 …… 184
三、血细胞计数 …… 185
四、骨髓组织学 …… 186
五、免疫学 …… 187
六、细胞遗传学 …… 187
七、分子生物学 …… 188
八、其他 …… 188
九、综合因素分析 …… 188
十、预后与治疗方案选择 …… 188
第二节 转归 …… 189
一、相关疾病 …… 189
二、转归 …… 189

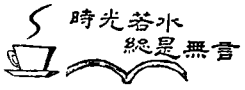
第十章 继发性骨髓纤维化 …… 192
第一节 病因与发病机制 …… 192
一、化学因素 …… 193
二、物理因素 …… 194
三、感染 …… 194

四、肿瘤 …… 195
五、其他 …… 197
第二节 临床表现 …… 200
第三节 实验室检查 …… 200
一、外周血 …… 200
二、骨髓病理 …… 200
三、影像学检查 …… 202
四、诊断标准 …… 202
第五节 治疗 …… 203
一、慢性粒细胞白血病并发骨髓纤维化的治疗 …… 203
二、骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化的治疗 …… 207
第六节 预后 …… 208
一、慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化 …… 209
二、其他 …… 209

第十一章 骨髓纤维化的预防与调理 …… 214
第一节 预防 …… 214
第二节 调理 …… 214
一、生活调理 …… 214
二、饮食调理 …… 214
三、精神调理 …… 215

第十二章 骨髓纤维化组织学图片 …… 216
第一节 原发性骨髓纤维化 …… 217
一、正常骨髓像 …… 217
二、慢性原发性骨髓纤维化 …… 218
第二节 继发性骨髓纤维化 …… 229
一、慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化 …… 229
二、骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化 …… 231

三、真性红细胞增多症继发骨髓纤维化 …… 232
四、原发性血小板增多症继发骨髓纤维化 …… 233
五、急性非淋巴细胞白血病 M_2 型继发骨髓纤维化 …… 234
六、急性非淋巴细胞白血病 M_3 型继发骨髓纤维化 …… 235
七、急性淋巴细胞白血病 L_2 型继发骨髓纤维化 …… 237
八、毛细胞白血病继发骨髓纤维化 …… 238
九、多发性骨髓瘤继发骨髓纤维化 …… 239
十、恶性组织细胞病继发骨髓纤维化 …… 240
十一、霍奇金淋巴瘤继发骨髓纤维化 …… 242
十二、骨髓转移性黏液腺瘤继发骨髓纤维化 …… 243
十三、骨髓坏死继发骨髓纤维化 …… 243
十四、骨髓转移性腺癌继发骨髓纤维化 …… 244
第三节 案例 …… 245
一、原发性骨髓纤维化 …… 245
二、继发性骨髓纤维化 …… 252
附录 常用英汉缩略语对照表 …… 256



第一章　概述

骨髓纤维化（myelofibrosis，MF），是以骨髓中成纤维细胞增殖，胶原纤维沉积，伴有肝、脾等器官髓外造血为特征的一组疾病。根据本病病因可分为原发性骨髓纤维化（Primary myelofibrosis，PMF）和继发性骨髓纤维化（secondary myelofibrosis，SMF）；病变可弥散或较局限。其中原发性骨髓纤维化的名称较多而不统一，各篇文献均分别以本病的不同特点来命名，同义名有“骨髓硬化症”“原因不明的骨髓纤维化伴髓样化生（agnogenic myeloid metaplasia，AMM）”“原因不明的骨髓外造血”“非白血病性骨髓纤维增生”“巨核细胞性脾肿大”“骨髓硬化性贫血”“原白红细胞性贫血”等37个之多。Heuck最早于1879年以“特殊血及骨髓象表现白血病”为名描述本病2例，Mettier及Rusk首先采用“骨髓纤维化”的病名，进入20世纪后，Silverstein对PMF的发病机制、病理、临床等进行多方面报道。我国周钟杰等首先于1962年报告了我国的第一例“骨髓纤维化”，过去曾以原因不明的骨髓纤维化伴髓样化生来描述本病，目前以原发性骨髓纤维化命名本病。本书着重介绍慢性原发性骨髓纤维化。

骨髓纤维化为造血干细胞（包括髓系及淋系干细胞）的克隆性疾病。骨髓中继发性弥漫性成纤维细胞增殖，胶原纤维沉积，骨髓造血组织被纤维组织所取代，从而骨质硬化，血管生成，影响造血功能，伴有肝、脾等器官髓外造血（髓外化生）的一组疾病。病变可弥散或较局限。临床以幼粒-幼红细胞性贫血、骨髓常干抽、脾显著肿大及不同程度的骨质硬化为特征。过去将骨髓纤维化归属于骨髓增生性疾病（myeloproliferative diseases，MPD）的范畴，部分病例可和其他MPD相互转化。WHO诊断标准中将其归属于慢性骨髓增殖性肿瘤（myeloproliferative neoplasms，MPNs）的一种。2014年欧洲血液学会（EHA）年会重新定义了骨髓纤维化，MF是以促纤维组织增生的细胞因子分泌过多引起

骨髓纤维组织增生、髓外造血及向急性白血病转化为特征的干细胞克隆增生性疾病，包括 PMF、继发于原发性血小板增多症（essential thrombocythemia，ET）的 MF（PET-MF）和继发于真性红细胞增多症（polycythemia vera，PV）的 MF（PPV-MF）。

本病属少见疾病，发病率约 0. 2/10 万～2/10 万人口。有文献报告，原发性骨髓纤维化发病率估计约为慢性粒细胞白血病的 1/3。发病年龄多在 50～70 岁之间，中位年龄为 60 岁，少数病例可见于婴幼儿及儿童，男女均可发病，男性略高于女性，白种人发病较其他种族多见。发病与季节无明显关系。

骨髓纤维化按病因可分为原发性骨髓纤维化和继发性骨髓纤维化，多数病人原因不明，称之为原发性骨髓纤维化，少数病人可继发于各种慢性感染、肿瘤等，统称为继发性骨髓纤维化。按骨髓纤维化病变进展缓解、病情轻重及起病年龄等特点，又可分为慢性型、急性型及儿童型等。临床以慢性原发性骨髓纤维化居多，多数起病及进展缓慢，早期可无任何症状，随病情发展逐渐出现乏力、盗汗、心慌等症状。病程 1～30 年不等，一般认为自然病程平均 5～7 年，确诊后中位生存时间为 5 年，极少部分可转变为急性白血病。少数表现急性骨髓纤维化，这种起病急骤的急性骨髓纤维化，或称恶性骨髓纤维化，近年来已列入急性非淋巴细胞白血病（acute nonlymphoblastic leukemia，ANLL）范围，按 FAB 分类命名为急性巨核细胞性白血病，其病程短且凶险，肝脾不肿大，但贫血、出血严重，多于 1 年内死亡。

参考文献

1. Reeder TL，Bailey RJ，Dewald GW，et al. Both B and T lymphocytes may be clonally invoived in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood. 2003，101（5）：1981-1983.
2. Mesa RA，Hanson CA，Rajkumar SV，et al. Evaluation and clinical correlations of bone marrow angiogenesis in myelofibrosis with myeloid metapasia. Blood. 2000，96（10）：3374-3380.
3. 邓家栋，杨崇礼，杨天楹，等 . 邓家栋临床血液学 . 第 1 版 . 上海：上海科学技术出版社 . 2001，1170-1184.
4. 沈志祥 . 简明临床血液病学 . 第 1 版 . 上海：上海科学技术文献出版社 . 2002，615-621.
5. 张丹凤，潘峻 . 原发性骨髓纤维化诊疗进展：第 19 届欧洲血液学会年会报道 . 白血病·淋巴瘤 . 2014，23（9）：525-529.
6. Odenike O. Beyond JAK inhibitor therapy in myelofibrosis. Am Soc Hematol Educ. Program. 2013，545-552.

第二章　中医学对骨髓纤维化的认识

第一节　病名的认识

在中国医学古籍中，无“骨髓纤维化”一名，据其临床表现，现代中医各家命名不一，但多集中于“积聚”“癥瘕”“血瘀”“虚劳”等。如《景岳全书·积聚》中“积聚之病，凡饮食、血气、风寒之属，皆能致之，但曰积曰聚，当详辨也……是坚硬不移者，本有形也，故有形者曰积……诸有形者，或以饮食之滞，或以脓血之留，凡汁沫凝聚，旋成癥块者，皆积之类，其病多在血分，血有形而静也。”《诸病源候论·癥积病诸候》亦云：“癥瘕……其病不动者，直名为癥。”骨髓纤维化的肝脾肿大，形迹明显，部位不移，与“癥”“积”的描述相似。《圣济总录·虚劳门》中云：“虚劳之人，阴阳、气血涩滞，不能宣通，各随其脏腑之气而留结，故成积聚之病。”这种论述与骨髓纤维化伴有头晕、乏力、心慌、气短等虚弱的表现更为相似，故亦有“虚劳”之名。

中国人民解放军中医血液病研究所根据多年临床所见，综合骨髓纤维化患者临床表现、胁下痞块的典型体征及病理演变特征，结合古训《素问·痿论》：“肾主一身之骨髓……肾气热，则腰脊不举，骨枯而髓减，发为骨痿。”认为本病病理特征为“骨枯髓虚”，应命名为“骨痿”，而“肾主骨生髓”，病变在肾，亦称“肾痿”，系痿证之一。

第二节　病因病机的认识

骨痿之产生，多为外感毒热之邪，内蕴伤肾，日久阴精耗损，骨枯髓虚、热郁血瘀而致。

因古籍中无骨髓纤维化一名，故对其病因的描述多为现代医家总结“积聚”“癥瘕”“血瘀”“虚劳”的病因而得，多归于外感六淫、七情内伤、饮食失节、劳倦过度及正气虚衰、邪气侵袭。《灵枢·百病始生》云：“夫百病之始生也，皆生于风雨寒暑，清湿喜怒……传舍于肠胃之外，募原之间，留著于脉，稽留而不去，息而成积。”认为“积”的形成是由于外感六淫或七情内伤，最终引起气血凝聚而致。《中藏经》中曾论及积聚的成因：“积聚癌瘤杂虫者，皆五脏六腑真气失而邪气并遂乃生焉。”认为正气虚衰、邪气侵袭是致病的原因所在。现代医学进而认为本病的发生与七情内伤、饮食失节及感受邪毒、气血瘀阻等因素有关。七情内伤，饮食失节导致脏腑功能失调，正气虚衰，邪毒乘机侵袭，扰乱气血，邪蕴血瘀，或气滞血行不畅而致血瘀，脾肾受损则水湿内停，湿聚成痰，痰瘀互结，邪毒痰瘀阻于经络脏腑之间，留而不去，日久发为“积聚”；上述病因更伤脏腑、气血、阴阳，更加血瘀于内，新血不生，脾肾益损，遂成“虚劳”“血虚”。若先天脾肾不足，加之后天复感外邪则更易罹患本病。

各医家依病因认识的不同，对本病病机的发生发展过程亦有不同的认识与阐述，基本集中于以下几个方面。

一、热瘀阴亏

【病机】

肾为先天之本，《素问·阴阳应象大论》说：“人始生，先成精，精成而脑髓生，骨为干，脉为营……血气乃行。”可知气血之生成始于精，而“肾藏精”“肾生骨髓”“骨髓坚固，气血皆从。”说明精髓化生血液的造血作用，主要取决于肾。肾气充足，骨充髓满，精血旺盛，生化不息。肾气不足骨枯髓虚。患者多为素体不足，易于受其他诸多因素影响，若逢劳倦过度、七情内伤、饮食失节，则致脏腑功能失调，正气虚衰，毒热乘机侵袭，若毒热伤肾，阴精耗损，日久必骨枯髓虚，精血失于化生，精亏血少。毒热内蕴日久，热郁血瘀，阻碍气血运行，积于腹中，致肝脾瘀滞，形成胁下积块，日久脾气必虚，运化无力，气血生化无源。最终形成脾肾两虚，阴血俱虚兼夹气虚的虚损证候。综上所述，毒热内蕴、精亏髓损为骨痿发病的病机，其本在肾虚，应辨证为热瘀阴亏。

【临床表现】

疲乏少力，腹胀纳呆，头晕头疼，五心烦热，可见鼻衄，齿龈出血，胁下癥块，常以左胁明显，面色暗黑，或苍白，舌暗红或红少苔，脉细数，尺脉弱。

【证候分析】

骨髓纤维化患者多伴肝、脾肿大，现代医学已认识到，为骨髓纤维组织增生，造血组织减少，肝、脾代偿造血所致，病理学检查发现，本病患者脾脏纤维组织增生明显，常有红髓扩张和髓外造血，淋巴细胞和粒、红、巨三系细胞均增生。肝脏亦有髓外造血，随病情进展，髓外造血进一步增加。可推断本病胁下痞块，即为肝脾肿大，肝、脾、骨髓中皆有纤维组织增生，乃为有形，且在血分，为毒热瘀滞肝、脾所致。骨髓纤维化患者久病至后期，骨髓造血功能极度低下，三系减少，《素问·通评虚实论》云："精气夺则虚。"诸多虚损证候相继出现，此为毒热内蕴，肾虚阴精耗损，骨枯髓虚，精亏血少，不能濡养他脏，五脏六腑及周身组织长期失于精血濡养，脏腑功能日渐低下，气血阴阳日渐虚损，但仍以肾虚为主。热郁血瘀，留而不去则胁下痞块，腹胀，舌质暗红；气虚无力运行则腹胀；无力统摄，血溢脉外而鼻衄、齿衄、肌衄；脾气虚弱，运化无力则纳呆；气虚瘀阻而头晕头疼；阴血亏虚，上不荣头面而面色苍白，舌质淡少苔，脉细数；心失所养则心悸怔忡；肾虚日久则面色暗黑，尺脉弱。综观骨髓纤维化患者整个病程，不同病程阶段，有着不同的病理过程，各居主次，早期以"实"为主，中期"虚实夹杂"，晚期则以"虚"为主。"瘀"为本病病理发展过程中的病理产物，存在于各个阶段致病，贯穿整个病程，故全病程皆可见瘀象。

二、热毒蕴肝、瘀血阻滞

【病机】

感受热毒，蕴结肝经，热毒循经入血，热郁血结，瘀血阻滞，聚而成形，导致本病。久病累及于肾，肾精亏虚，精血同生，血亦随之虚少，血少则气虚，终至气血亏虚。

【临床表现】

发热，乏力，头晕，消瘦，盗汗，心悸，气短，胁腹痞块，舌质淡紫，脉

细涩。

【证候分析】

热毒致病则发热，热毒蕴结肝经，致肝经瘀血内阻，则见胁腹痞块；日久精血亏虚，则消瘦、盗汗；气虚则乏力；气血亏虚，心失所养，则心悸、气短；舌淡紫，脉细涩，均为瘀血阻滞，气血亏虚之象。

三、肾虚

肾阳虚则功能衰微，肾阴虚则精血生化无源，肾气不足精亏血少，血虚则脉络不充，气虚则鼓动无力，脉络滞涩不畅以至脏腑经络痹阻，日久成瘀形成腹中积块，瘀血不去新血不生日益加重。辨证为肾阳虚瘀血和肾阴虚瘀血二型。

（一）肾阳虚瘀血

【临床表现】

腰酸便溏，畏寒肢冷，面色苍白或晦暗，唇甲色淡，心悸气短，皮肤青紫，肌肤甲错，腹中积块，舌淡苔白，脉沉细。

【证候分析】

命门火衰，火不生土，故腰酸便溏，畏寒肢冷。肾阳虚衰，脾失温煦，气血无以化生则面色苍白，唇甲色淡，心悸气短，舌淡苔白脉沉细。气虚血泄，脉络瘀阻则见面色晦暗，皮肤青紫，肌肤甲错。脏腑、经络痹阻而见腹中积块。

（二）肾阴虚瘀血型

【临床表现】

腰酸肢软，头眩耳鸣耳聋，面色萎黄，心悸气短，低热或五心烦热，口干颧红，衄血，唇甲青紫，肌肤甲错，腹中积块，舌红少津有瘀斑，脉沉细涩。

【证候分析】

肾虚失养则腰酸肢软，肾阴亏乏，髓海不足脑失濡养则头眩、耳鸣、耳聋。精亏血少则面色萎黄，心悸气短，脉沉涩。肾阴亏虚，阴虚火旺则低热，口干颧红，五心烦热，舌红少津。热灼脉络，迫血妄行则见衄血，气弱血虚，脉络滞涩，瘀而不畅，失于濡养则见肌肤甲错，唇甲青紫，舌有瘀斑，脉沉细涩。脏腑经络瘀痹而见腹中积块。

四、肾虚痰瘀内积

【病机】

素体禀赋不足，肾气亏虚，津液、血液失于温煦日久，运行迟缓，渐而痰湿、瘀血内积。本病为虚实夹杂，本虚而标实的疑难病证，肾虚血亏为本，痰湿瘀血内积为标。

【临床表现】

乏力、纳少、神差、腰酸怕冷，肋下癥瘕痞块、胀满疼痛，舌质紫，苔薄，脉濡弱。

【证候分析】

肾虚则乏力，腰酸怕冷，脉弱；痰湿内阻则纳少、神差，脉濡；瘀血内停则肋下癥瘕痞块、胀满疼痛，舌质紫。

五、瘀血内停

以瘀为本，瘀血内停，积于腹中，故腹中积块，坚硬如石，痛有定处，皮肤瘀点瘀斑，舌黯有瘀点；瘀血不去，新血不生，再加之脾失健运，气血生化乏源，日久致气血两虚。主要病机为瘀血内停，或因虚而致，或因痰或气机郁滞、邪毒等实邪而致瘀者，最终又可因瘀而致虚。具体辨证为痰瘀阻滞、气血亏虚二型。

（一）痰瘀阻滞

【病机】

本型患者多由于烦劳过度，摄生不当或感受外来邪毒，损伤脾胃，影响脾之运化、胃之受纳、湿自内生，聚湿成痰，阻于经络，以致气机运行不畅；或由邪毒侵及机体、潜伏经络，阻碍气机运行、日久则气滞，气滞则血瘀乃成。瘀结于腹中则发为腹部癥块，瘀血不去，新血不生、又因脾失健运，气血生化乏源，以致气血两亏。气血亏虚、肾中之精气缺乏充养，终致肾亏髓枯。

【临床表现】

面色萎黄，口唇指甲苍白，精神倦怠，纳少乏味，胸脘痞闷，腹部作胀并有癥块可及，舌腹瘀筋，舌淡紫、苔腻而厚，脉细涩。

【证候分析】

痰湿阻于胸腹，气血运行不畅，则胸脘痞闷；困脾则纳少乏味；困头则精

神倦怠；痰湿内阻故见苔腻而厚；瘀血内停，则腹内癥块固定不移，且见舌腹瘀筋，舌淡紫，脉细涩。日久气血亏虚则口唇指甲苍白。

（二）气血亏虚

【病机】

本型患者多由于先天禀赋不足，或长期劳伤脾肾、导致脾肾亏虚。脾阳得不到肾阳之温煦，脾失健运、继而影响胃之受纳、腐熟功能，以致水谷不化、精微不足，气血生化乏源、则气血两虚。气虚不能行血、则血停而成瘀，积于腹中而成癥块；气不摄血，血溢脉外，则有皮肤瘀点瘀斑。正如《景岳全书·积聚》中云："凡脾肾不足及虚弱失调之人，多有积聚之病。"此类患者肝脾多无明显肿大，而以气血亏虚为主要表现。

【临床表现】

面色苍白，神疲乏力、头晕耳鸣，腰脊酸软，纳眠不佳，便干欠畅，腹中癥块，皮肤瘀点瘀斑，舌淡苔薄、脉细。

【证候分析】

血虚不能濡养头面则面色苍白；气虚则神疲乏力；肾亏则头晕耳鸣，腰脊酸软；脾虚则纳眠不佳；瘀血停于腹中形成癥块；气虚失于统摄，故见皮肤瘀点瘀斑；舌淡苔白，脉细均为气血亏虚之证。

参考文献

1. 史亦谦，汤金土，赵豪先．活血化瘀治疗骨髓增生性疾病．浙江中医学院学报．1997，21（5）：13.
2. 蔡寅宵，吴维海，张震，等．中药治疗原发性骨髓纤维化12例临床观察．河北中医药学报．2001，16（4）：20-21.
3. 范宝印，孙平旺，杨学爽，等．补肾活血法治疗原发性骨髓纤维化．天津中医学院学报．1996，（2）：11-12.
4. 杨艳萍，吴巍．中药为主治疗骨髓纤维化9例．四川中医．1998，16（2）：15.
5. 赵珍品，张惠臣，古学奎．活血化瘀法在骨髓增生性疾病中的应用概况．广州中医药大学学报．2001，18（1）：88-91.
6. 胡志平，罗秀素．骨髓纤维化的辨证治疗．河北中医．1999，21（3）：157-158.

第三章　骨髓结构和功能

骨髓是人类出生后主要的和最大的造血器官，是海绵状、胶状或脂肪性组织，分布在扁骨（如胸骨、肋骨、颅骨、髋骨）、锁骨、肩胛骨、脊椎骨以及长骨骨骺端的骨松质中，被骨小梁分开，封闭于骨髓腔内。人类的血细胞由多能造血干细胞增殖、分化而来，造血干细胞最早起源于人胚胎期第3周初的卵黄囊血岛，负责造血；后经血流迁移入胚胎肝、脾和骨髓，它可增殖和分化为各种血细胞。胚胎早期是由肝和脾，从胚胎后期至生后终身，骨髓成为主要的造血器官。骨髓分为红骨髓和黄骨髓两种，红骨髓内存在造血组织，具有造血功能，黄骨髓主要为脂肪组织。随人体生长发育的不同时期，红骨髓与黄骨髓的分布、数量发生着不同变化。婴幼儿时期的骨髓均为红骨髓，进行着活跃的造血。大约5岁以后，长骨骨干的骨髓腔内出现黄色骨髓，这种转变过程是黄髓自远端向心性扩展，逐渐替代红骨髓，至18岁时仅肱骨的上1/3和股骨的上1/3仍为红骨髓，颅骶骨、胸骨、肋骨、肩胛骨、脊柱及髂骨终生保持红骨髓，除此之外的骨髓腔中充满着黄骨髓。当机体需要大量血细胞时，黄骨髓可转变为红骨髓进行造血。骨髓在人出生时占体重的1.4%，约65g，半岁时增加至90g，7~8岁急剧增多，并与体重增加成一定的比例，成年时则为体重的3.5%~4.6%，约1600~3700g，平均2800g，骨髓的总容积略等于肝容积，相应地血容量出生时占体重的8%，成年仅为体重的7%。人体的血细胞都有一定的寿命，如红细胞平均寿命约120天，血小板一般为10天左右，白细胞为数天、数周或数年。因此，血细胞衰老、死亡时刻存在，同时不断由骨髓中造血干细胞形成新的血细胞补充，使外周血循环中血细胞数量和质量保持动态平衡，从而维持人体正常的生理功能。一旦血细胞的死亡与生成间的平衡发生紊乱，就可能出现病理状态。

第一节 骨髓微细结构

骨髓作为人体最大的造血器官，主要由造血组织、血管（包括血窦）、神经、基质细胞等组成。造血微环境主要由基质细胞、细胞外基质（extacellullar martrix，ECM）、血管等构成，其间有序地分布着各系统造血细胞。基质细胞中的血管内皮样细胞等基质细胞生成的多种生长因子、黏附分子，纤维连接蛋白（fibronectin，Fn）、血细胞粘连蛋白（hemonectin，Hn）等，成骨细胞、破骨细胞和骨内膜细胞等，均在造血过程的各环节中发挥着各自不同的作用。与造血细胞进行接触，在造血祖细胞的增殖和特异性分化中起关键作用。在造血过程中发挥一定作用，造血细胞增殖分化起始于造血细胞对细胞外基质（ECM）的特异性识别，与红系和粒系的分化、成熟都有密切关系。近来发现，造血干祖细胞（hematopoietic stem progenitor cell，HSPC）的表面有很多黏附分子的表达，它可介导细胞与细胞或细胞与基质之间相互接触与结合。细胞的黏附有利于对造血的正常增殖、分化的维持，在 HSPC 的归巢中也起着重要作用。骨髓中存在着髓血屏障，具有一定的组织结构与功能，骨髓不仅具有造血功能，同时防御、免疫等方面的功能。下面将在造血组织、造血微环境、髓血屏障等方面予以详细阐述。

一、造血组织

造血组织组成造血索，作为充满骨髓的实质存在于骨髓的血窦间，血窦间也可夹杂脂肪组织或胶质，但脂肪位于骨髓的周边。造血组织主要由网状组织和造血细胞组成。网状组织是由网状细胞和网状纤维构成了造血组织的立体网架，网孔中充满着各种游离细胞，包括不同发育阶段的各类血细胞、少量造血干细胞、未分化的间充质细胞、巨噬细胞、脂肪细胞、浆细胞和基质细胞等。造血细胞主要包括造血干细胞、红细胞系、粒细胞系、淋巴细胞系、巨核细胞系。

（一）造血干细胞

造血干细胞学说是 20 世纪 60 年代初提出的，后为大量研究所证实，造血干细胞（hematopoietic stem cells，HSCs）是存在于骨髓中的一群能维持机体造血

功能的特殊细胞，具有强大的增殖能力。据估计每天均有骨髓部分 HSCs 增殖分裂产生数以十亿计的新生细胞，替代消耗或者衰老的血细胞，与此同时也有部分 HSCs 自我复制，保持 HSCs 自身不变。是生成各种血细胞的原始细胞，又称多能干细胞。在出生后主要存在于红骨髓，其次是在脾和淋巴结。多数学者认为造血干细胞的形态结构类似小淋巴细胞。造血干细胞的基本特性是：①具有很强的增殖、分裂能力。一定条件下，能反复分裂、大量增殖，但在一般情况下，多数 HSCs 处于 G0 期（静息状态），不进行 DNA 合成和有丝分裂，只需要少数造血干细胞分裂增殖即可保证机体恒定造血。在特定生理和病理条件下，这些 G0 期 HSCs 可以进入细胞周期，处于细胞周期中的 HSCs 数量增加，满足机体对 HSCs 的需要。②有多向分化能力。在一定的微环境和某些因素的调节下，能增殖分化为各类血细胞的祖细胞，称造血祖细胞。在分化过程中，HSCs 出现不同的受体，可分别接受周围环境不同的信息而朝不同的方向分化。造血祖细胞也是一种具有增殖能力的细胞，但已失去多向分化能力，只能向一个或几个血细胞系定向增殖分化，故也称定向干细胞，如粒 - 巨系定向干细胞、红系定向干细胞和巨核系定向干细胞，继而分化产生各系血细胞。③自我更新、复制能力。即 HSCs 进行不对称性有丝分裂后产生两个子细胞，其中一个立即分化为早期祖细胞，另一个子细胞则保持 HSCs 的全部特性不变。保证了正常造血干细胞在不断产生造血祖细胞的同时，又能使 HSCs 终身保持恒定的数量，持久地维持正常造血功能。④可移植性。移植入机体内的造血干细胞，仍可存在于骨髓并具有增殖、分化及复制能力，产生各系血细胞，重建造血系统。造血干细胞增殖分裂产生成熟血细胞的发育分化过程，是经历不同层次的定向干细胞、各系祖细胞等连续演化过程。在这一过程中，干细胞 / 祖细胞的移植、自我更新等能力进行性下降。

HSCs 是具有多向分化能力的最原始细胞，不表达任何系相关的膜蛋白标志（Lin-），但表达 β 肾上腺素受体、乙酰胆碱受体、激素受体、组胺受体等。基本公认的人 HSCs 表面标志为 $CD34^+$、$CD38^-$、Lin^-、HLA^-、DR^-、$Thy\text{-}1^+$、$c\text{-}kit^+$、$LFA\text{-}1^-$、$CD45RA^-$、$CD71^-$，其中最重要最常应用的是 CD34 分子，作为分选 HSCs、造血祖细胞的主要标志。

近年来在一些关于 HSCs 的体内外实验研究中，发现 $CD34^-$ 细胞，是一些

能够重建长期造血的干细胞除了缺少系特异性标志外，不表达 CD34 的分子，这些 CD34-Lin- 细胞可以分化形成 CD34+ 细胞，因此可能是比 $CD34^+$ 细胞更原始的前体细胞。此外，研究表明，在 CD34+ 细胞群中只有表达血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）受体 KDR（flk-1）的亚群才具有长期多系造血重建能力，提示这种分子可能是比 CD34 分子更确切的造血干细胞表面标志，而且是区分造血干细胞和祖细胞的一个关键分子。

（二）血细胞的分布

在造血组织中，发育中的各种血细胞是按一定的规律分布。如幼稚红细胞常位于血窦附近，随着细胞的发育而逐渐接近血窦，大多在穿过血窦内皮时脱去胞核成为网织红细胞。幼稚粒细胞多数远离血窦，当发育至晚幼粒细胞时，以其变形运动能力接近并进入血窦腔。巨核细胞常紧贴血窦内皮间隙处，将其胞质突起伸入血窦腔，并脱落形成血小板，直接进入血液循环。血细胞的分布规律表明，造血组织的不同部位具有不同的微环境诱导造血。

（三）血细胞的发生、发育

血细胞的发生发育连续的变化过程，大致可分为三个阶段：原始阶段、幼稚阶段（又分早、中、晚三期）和成熟阶段。血细胞在发育中形态变化有其一般规律：①胞体由大到小，但巨核细胞由小到大。②胞核由大到小，红细胞的胞核最后丢失；粒细胞的胞核变成杆状乃至分叶；巨核细胞的胞核由小到大。③胞质由少到多，胞质嗜碱性逐渐变弱，但单核细胞和淋巴细胞仍具有嗜碱性；胞质的特殊结构如红细胞中的血红蛋白、粒细胞中的特殊颗粒均由无到多。④细胞分裂能力从有到无，但淋巴细胞仍有很强的潜在增殖能力。

1. 红细胞系统

红细胞的发生、发育历经原始红细胞、早幼红细胞、中幼红细胞（或称多染性成红细胞）、晚幼红细胞，后者脱去胞核成为网织红细胞，最终成为成熟红细胞。从原始红细胞发育至晚幼红细胞大约需 3~4 天。巨噬细胞可吞噬晚幼红细胞脱出的胞核和其他代谢产物，并为红细胞的发育提供铁质等营养物。

2. 粒细胞系统

（1）粒细胞　粒细胞发生、发育历经原粒细胞、早幼粒细胞、中幼粒细胞、

晚幼粒细胞，进而分化为成熟的杆状核和分叶核粒细胞。从原粒细胞增殖分化为晚幼粒细胞大约需 4~6 天。骨髓内的杆状核粒细胞和分叶核粒细胞的贮存量很大，在骨髓停留 4~5 天后释放入血。

（2）单核细胞　单核细胞发生经过原单核细胞和幼单核细胞，进而分化为单核细胞。幼单核细胞增殖力很强，约 38% 的幼单核细胞处于增殖状态。原单核细胞很难辨认，幼单核细胞直径 15~25μm，卵圆形或不规则，核卵圆或扭曲，染色质细网状，胞质丰富，嗜碱性，嗜天青颗粒逐渐增多。幼单核细胞发育为单核细胞进入血流，1~2 天后穿过毛细血管进入结缔组织，进一步增殖分化为巨噬细胞。

3. 淋巴细胞系统

造血干细胞在胚胎肝和骨髓发育分化为 B 淋巴细胞，在胸腺发育分化为 T 淋巴细胞。因为淋巴细胞有多种亚群，它们既有发生发育过程，又有因抗原刺激出现小淋巴细胞母细胞化和单株增殖过程，因而淋巴细胞的发生较复杂。由于缺乏常规光镜下可见的分化标志，故很难从形态上严格划分淋巴细胞的发生和分化阶段。

4. 巨核细胞系统

原巨核细胞经幼巨核细胞发育为巨核细胞，巨核细胞的胞质块脱落成为血小板。原巨核细胞分化为幼巨核细胞，体积变大，直径达 40~70μm。幼巨核细胞经数次分裂形成巨核细胞，核分裂而胞体不分裂，巨核细胞呈不规则形，核分叶状。胞质内出现许多细小的血小板颗粒，还有许多由滑面内质网形成的网状小管，将胞质分隔成许多小区，每个小区即是一个未来的血小板。巨核细胞伸出细长的胞质突起沿着血窦壁伸入窦腔内，其胞质末端膨大脱落即成血小板。每个巨核细胞可生成约 2000 个血小板。从原巨核细胞发育成为巨核细胞约需 5 天。

二、造血微环境

骨髓造血微环境（hemopoic inductive microenvironment，HIM）是造血细胞赖以生存的内环境，包括基质细胞、细胞外基质（ECM）、各种细胞因子、血管系统、神经及纤维组织等各种非造血成分，共同组成一个高度复杂而有效的调节

网络，直接与造血细胞相接触，骨髓微环境结构和功能的完整性，造血干/祖细胞在此增殖、分化、成熟、进入血窦，并最终进入血液循环。对于造血干细胞的自我更新、定向分化、繁殖及造血细胞在骨髓中的滞留定位有重要作用。骨髓微环境通过多种方式支持和调节造血细胞的黏附归巢、自我更新、增殖分化及发育成熟。

（一）基质细胞

基质细胞（Stromal Cell）包括网状细胞、脂肪细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞、基质干细胞、骨细胞等。造血细胞的增殖、分化有赖于由多种基质细胞组成的黏附层，黏附滋养层是一种具有黏附功能的多层细胞结构，它们在骨髓细胞悬液培养一周后开始形成，约3周发育完善，在滋养层中出现造血细胞岛。随着培养时间的延长，造血岛扩大并不断释放造血祖细胞和各阶段粒细胞。黏附滋养层能在体外使造血维持数月，表明其有维持造血干细胞自我更新和增生分化的能力。如果缺乏骨髓基质细胞，则HSPC在体外不能持续生长，即使加入外源性生长因子仍然无效。

基质细胞是造血诱导微环境的最重要组成部分，起源于胚胎发育的间充质，对造血细胞的增殖及分化有支持、诱导和调控作用，其作用分子基础涉及特异性细胞表面受体、生长因子、细胞黏附分子及细胞外基质分子等，这些分子的相互作用介导了细胞间的黏附和造血干细胞的归巢。对骨髓原位结构的研究表明，骨髓基质细胞一方面是通过与造血细胞密切接触而起到支持和营养造血细胞的作用，另一方面是通过分泌刺激因子和抑制因子等约十多种造血因子，既有促进造血，又有抑制造血，在体内共同作用，从正、负两方面调节造血以维持机体造血的动态平衡。随着近年来分子生物学技术的发展，揭示了基质细胞通过其黏附结构对造血干/祖细胞的回髓定位以及基质细胞产生多种细胞因子调控造血的机理。造血细胞是依赖这种微环境生长、发育的。

1. 网状细胞

网状细胞是一种具有多突起的细胞，其胞体发出的突起使细胞相互连接形成网架结构。细胞还能合成网状纤维，纤维沿着网状细胞的胞质突起分布，可相互吻合形成网架。这样网状细胞和网状纤维一起构成血窦间造血组织内的网架结

构。参与血窦窦壁构成的外膜细胞可能是网状细胞的一种。网状细胞既无吞噬能力也不能分化为造血细胞。网状细胞不仅起支持作用，而且与血窦、神经、基质等组成造血微环境。诱导各种干细胞的定向发育，例如多能造血干细胞首先在HIM的作用下，分化成定向造血干细胞（如红细胞系定向干细胞），通过小鼠实验，提出了造血组织中有四种不同类型的微环境，即红细胞、粒细胞、巨核细胞和嗜酸性粒细胞系的发生发育。

2. 脂肪细胞

骨髓内的脂肪细胞来自于形态与外膜细胞相像的成纤维细胞样细胞或外膜网状细胞。脂肪细胞不含胶原、糖原及溶酶体，与成纤维细胞共同起支架作用。体外小鼠及人类骨髓网状细胞可转化为脂肪细胞，已形成的脂肪细胞在促进脂解的因素作用下又可转化为成纤维样细胞。骨髓基质中的脂肪细胞可以向成骨方向转化，并能在体内形成真正的骨组织。脂肪细胞参与构成造血微环境，其分泌的细胞因子与造血和免疫反应有关，骨髓脂肪细胞可直接或间接影响造血发生。脂肪细胞常常位于窦周，与外膜细胞一起构成窦壁。骨髓脂肪细胞对饥饿引起的脂肪分解具有一定的抵抗作用。其可能具有诱导粒细胞分化的功能。其胞质中含大量脂滴，核常被挤到一侧。脂肪细胞减少了造血空间，压迫血管，使血管变窄，甚至呈丝状。一旦机体需要，脂肪细胞可以失去脂肪，使血窦重新形成，造血得以恢复。骨髓中的脂肪细胞不像其他部位的脂肪细胞急性饥饿时分解，骨髓中的脂肪细胞体积小，饱和脂肪酸含量低，在组化上与其他地方的脂肪细胞也不同。脂酶和PAS染色阳性，苏丹黑和油红O（Oil red O）染色阳性。

3. 巨噬细胞

骨髓中巨噬细胞核不规则，胞质中有溶酶体颗粒和残渣小体，外形不规则，可伸出长的突起与幼稚细胞接触。酸性磷酸酶为阳性反应，其表面特异性抗原为7/4、巨噬细胞表面抗原-1（macrophage surface antigen，Mac-1）和F4/80，还表达碱性磷酸酶和部分粒系标志，生长缓慢，用集落刺激因子-1（colony stimulating factor，CSF-1）刺激则生长好。骨髓中的巨噬细胞具有活跃的吞噬功能和防御功能，参与吞噬和清除异物、细菌、毒物，能清除损伤的和衰老的红细胞碎片，并可吞噬晚幼红细胞脱出的核，肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis

factor，TNF-α）和氧化亚氮（nitric oxide，NO）是巨噬细胞发挥杀伤作用的主要效应因子。最近报道巨噬细胞和淋巴细胞通过生长因子的产生和细胞间的相互作用形成造血微环境的一部分。巨噬细胞还可调节细胞外基质的结构和成分和纤维粘连蛋白的含量。巨噬细胞的三种位置：①红细胞造血岛的中央，是给红细胞提供铁的保姆细胞。②血窦旁，它可以伸出突起穿越内皮细胞壁，清除血液循环中的无效红细胞等。③造血细胞之间。

4. 成纤维细胞

成纤维细胞包括外膜网状细胞、窦旁外膜网状细胞、动脉旁外膜网状细胞、窦间网状细胞、脂肪细胞和骨内膜细胞。成纤维细胞直径15~50μm，有1~3个核，伸出胞质突起。可表达CD10、CD29、CD44、CD49a（VLA-1）、CD49e（VLA-5）、血管细胞黏附分子-1（vascular cell adhesion molecule，VCAM-1）、胶原Ⅰ、胶原Ⅱ、胶原Ⅳ、碱性磷酸酶、支架蛋白、基膜粘连蛋白和纤维连接蛋白，但不表达CD11a、CD18、CD49b（VLA-2）、CD49c（VLA-3）、CD49f（VLA-6）和CD58（LFA-3），同时还表达平滑肌蛋白、肌浆蛋白和肌动蛋白。具有不同的支持造血细胞的作用。成纤维细胞定位于骨髓的造血索中，常与不成熟的粒细胞接触，因此认为这两种细胞在功能上有密切的联系。成纤维细胞的滋养层支持祖细胞向粒细胞和淋巴细胞分化，由其他非造血器官来的成纤维细胞常常不支持造血。

5. 内皮细胞

内皮细胞包括窦边和毛细血管内皮细胞。内皮细胞呈卵圆形，但更趋于马蹄状，平均直径32μm，多为单个核，偶见双核，胞质内有空泡。多数骨髓内皮细胞碱性磷酸酶反应为阳性。表达凝血因子Ⅷ/Vwf、CD31、血小板反应素、乙酰LDL和荆豆凝集素（ulex europaeus agglutinin，UEA-1），不表达α-肌动蛋白、GPIb/Ⅱa、GPIb、L-选择素、VCAM和细胞间黏附分子（intercellular adhesion molecule，ICAM）。血管内皮细胞不仅仅是充当血管内壁和血液间的机械屏障，而且是造血微环境中重要的基质成分，与造血细胞有密切的解剖关系，它是体内，体外维持造血的基本成分。造血微环境中的血管内皮细胞，特别是微血管内皮细胞在造血祖细胞的增殖和系特异性分化中起关键性作用，造血干细胞与内皮

细胞间的互相作用对于干细胞的自我更新和扩增可能是很关键的条件。内皮细胞参与造血调控的方式是：①分泌造血生长因子；②分泌细胞黏附分子介导细胞外基质与造血细胞的黏附；③内皮细胞与造血细胞的直接接触。

6. 基质干细胞

在骨髓的基质细胞中含有少量的基质干细胞，在一定条件下可分化成成纤维细胞，成骨细胞，脂肪细胞，内皮细胞，肌肉细胞。目前，对其特异表面标志还存在争议，有人认为基质干细胞存在于 $CD34^+$、$CD38^-$、$HLA\text{-}DR^-$ 的亚群中，或存在于 $CD34^+$、$Stro\text{-}1^+$ 的亚群中，也有学者认为存在于 $CD34^-$ 的亚群中。

（二）细胞外基质

细胞外基质（ECM）主要由三类大分子物质组成：糖蛋白、蛋白多糖和胶原蛋白，它不是被动无活力的结构支架，而是传递和接受信息的物质基础，造血细胞对 ECM 的特异性识别是血细胞增殖分化的第一步，造血细胞对基质的黏附决定了它在基质微环境中的地位。

1. 糖蛋白

目前纤维连接蛋白（FN）、血细胞粘连蛋白（hemonectin，HN）、层粘连蛋白（laminin，LN）是三种结构和功能了解较为详细的糖蛋白（glycoproteins）。

（1）纤维连接蛋白　纤维连接蛋白是一个分子量为 450～1000D 的纤维型糖蛋白，来源于内皮细胞和成纤维细胞，存在于多种细胞表面、基质及血浆中，是骨髓细胞外基质中的主要纤维成分，可连接各种细胞、生长因子和其他 ECM 分子，与细胞黏附、迁移、分化等作用有关，与造血细胞的关系也十分密切。FN 分子中部 75000 为细胞结合区，其中的 RGD 肽段能与靶细胞表面的黏附受体如整合素家族中的 $\alpha 5\beta 1$ 整合素相结合，是细胞的最小识别位点，FN 的 C 末端有 33/66kD 硫酸乙酰肝素结合区，能结合其他黏附分子，其中也有一个靶细胞识别位点 LDV 肽段，能结合靶细胞表面的其他整合素家族成员 $\alpha 4\beta 1$ 整合素受体。具有这些受体的造血细胞就能通过特异性结合定位于 FN 存在的部位。实验证明 FN 可以把骨髓前体细胞锚定于特定的、利于它生长的造血微环境中，FN 还可促进造血祖细胞的增殖，促进混合集落生成单位（mixed colony-forming unit，CFU-MIX）、红细胞系集落形成单位（colony-forming unit erythroid，CFU-E）及红系爆

式集落形成单位（burst-forming uniterythroid，BFU-E）克隆的大量生长，FN 还可以提高红系前体细胞对红细胞生成素（erythropoietin，EPO）的敏感性，对红系细胞的增殖、发育起着相当重要的作用。同时，研究表明，纤维连接蛋白受体的丢失与红细胞从骨髓释放至外周血循环密切相关。近期有研究证实体外培养脐血来源的 $CD34^-$ 细胞时加入外源性 FN 有助于增强巨核细胞生长发育因子的作用，诱导巨核系祖细胞体外扩增并促使它们向更为成熟的阶段分化。

（2）血细胞粘连蛋白　血细胞粘连蛋白是一种从骨髓中分离出的 60kD 糖蛋白，出生后在其他组织如乳腺、肾、脾脏中均不含此种蛋白，仅见于骨髓微环境中，与细胞的结合位点尚未确定。在长期骨髓培养中，它可促进造血细胞的产生和向终末成熟细胞分化，故 HN 可促进造血细胞的增殖和分化，黏附于血细胞粘连蛋白的绝大多数细胞（大于 90%）是粒细胞系统，而且均为不成熟的骨髓粒系早期细胞，因此，它与粒细胞造血有密切的关系。在胚胎时期，随着造血的迁移，先后在卵黄囊，肝脏，脾脏和骨髓中出现，从而在不同组织中参与造血。在 Dexter 培养体系中，有遗传性造血微环境缺陷的 S1/S1d 小鼠骨髓基质滋养层不能黏附造血干细胞和祖细胞，同时也缺乏 HN，加入 HN 后支持造血的功能恢复。说明 HN 在粒系祖细胞增生分化中必不可缺。有人用早幼粒细胞 HL-60 进行实验观察，发现未诱导的 HL-60 有 60% 黏附于 HN，而分化后仅 30% 黏附，证明 HN 介导粒系对 ECM 黏附。对骨髓干细胞和骨髓祖细胞与外周血的粒细胞进行比较，结果前者对 HN 的黏附能力增强 10 倍，说明 HN 的黏附与粒细胞系的分化成熟有关，对 HN 的黏附能力的下降可能是成熟粒细胞进入血循环的原因。

（3）层粘连蛋白　层粘连蛋白是分子量为 850kD 的大分子，含有细胞受体识别位点和其他黏附分子结合区。由内皮细胞产生的非胶原糖蛋白，是内膜下基底膜的重要组成成分之一，与Ⅳ型胶原，硫酸肝素蛋白多糖等共同组成血管内皮下基底膜，后者是肿瘤细胞扩散的重要屏障。在骨髓血窦壁基底膜上 LN 与Ⅳ型胶原的结合对调节成熟血细胞进入血循环有重要作用。研究发现成熟中性粒细胞表面 68KD 糖蛋白为 LN 受体，其表达与炎症反应时中性粒细胞聚集于血管基底膜现象有关，层粘连蛋白可促进白细胞的趋化作用。体外培养中，LN 还能促使某些细胞在玻璃或塑料培养表面黏附、增殖，对红系早期细胞是重要的诱导分化

因子。研究发现，循环中性粒细胞通过其细胞表面的68KD受体与LN相粘连，故有人认为LN受体蛋白质的调节表达很可能与炎症反应中粒细胞聚附于内镜下基底膜现象有关。中性粒细胞与LN结合，进一步促发白细胞趋化受体的作用和氧化反应。因此，LN和其他细胞外基质不仅对粒系早期细胞在骨髓中发育密切相关，而且对炎症部位粒细胞功能的发挥也起着相当重要作用。

2. 蛋白多糖

蛋白多糖（proteoglycans，PG）旧称黏蛋白，它不仅是细胞间填充物，还具有活跃的生物学活性，可主动参与和影响细胞的各种生物学行为，并对机体的多种生理和病理过程发生作用。在骨髓中PG分布于外膜网状细胞的表面和细胞外基质中，有调节造血细胞增殖的作用。与膜结合的氨基多糖还能阻断成熟粒细胞与骨髓基质之间的黏附反应，成熟粒细胞只有经透明质酸酶处理，消除氨基多糖的阻断作用，才有可能粘着于基质细胞层，蛋白多糖与粒细胞对基质细胞的黏附作用密切相关。PG分子结构中有一核心蛋白，结合有一个以上的糖胺聚糖（glycosaminoglycan，GAG）侧链，GAGS主要有6种形式：硫酸乙酰肝素（heparan sulfate，HS）、肝素、硫酸软骨素（chondroitin sulfate，CS）、硫酸皮肤素（dermatan sulfat，DS）、硫酸角质素（keratan sulfate，KS）和透明质酸（hyaluronic acid，HA）。HS是细胞外基质中非结构蛋白的重要组分，表达于骨髓基质细胞表面，参与调控HSPC的黏附和生长。它与CS/DS-GAGS共同作用可将应激（效应）分布因子-1（stress distribution factor，SDF-l）固定于基质细胞表面，并由此为HSPC上的CXCR4提供结合位点，促进这两种细胞的黏附和相互识别，启动HSPC归巢入髓的行为。另外，骨髓内皮层基质中的HS可与SDF-1结合形成复合体，建立起SDF-l的浓度梯度，诱发HSPC向骨髓的定向迁移。HS可以结合从基质细胞中分泌的GM-CSF。实验证明ECM某些有PG的区域中的GM-CSF的密度要比基质细胞表面的高，证明PG对GM-CSF具有局部浓缩的作用，以传递特异性的分化信息，曾有报道，某些硫酸多糖能诱导HSPC的动员，但其作用机制不甚明了，Sweeney等将硫酸墨角藻聚糖（fucoidan sulphuric acid，FucS）或DS输入小鼠或灵长类动物体内，结果发现血浆SDF-1水平的显著升高与HSPC的动员几乎同时发生，而给予抗SDF-1的抗体可抑制这

种由 FucS 诱导的动员。体外实验显示 FucS 或 DS 能与 SDF-1 特异性结合并抑制 SD-1/ 肝素的相互作用，这提示硫酸多糖可通过打破骨髓和外周血之间的 SDF-1 浓度梯度来达到动员 HSPC 的目的。最近发现 CD44 也是一种膜表面 PG，参与淋巴细胞的活化，归巢，分化等。

3. 胶原蛋白

目前已发现至少有 14 种胶原，骨髓中胶原主要是Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ和Ⅵ型胶原，还有少量Ⅴ型胶原，除Ⅳ型胶原，均为原纤维形成胶原。Ⅰ型胶原为粗大纤维素，近年研究指出，正常 CFU-GM，BFU-E 均特异性地与Ⅰ型胶原结合，外周血中中性粒细胞和单核细胞也有 30% 左右与Ⅰ型胶原结合。Ⅲ型胶原为微细的原纤维，均由成纤维细胞产生，Ⅳ型胶原为网络样结构，由内皮细胞产生，是基底膜的主要成分，与 LN 结合形成基底膜的骨架，维持基底膜的功能。双标记免疫电镜证实Ⅴ型胶原常存于Ⅰ、Ⅲ型胶原核心部，其含量甚微，现已明确Ⅴ型胶原为间质胶原成分，与纤维化过程的启动机制有关。

ECM 成分不但很多，且彼此之间有着密切的联系，这些不同成分间还可互相连接，例如 FN 具有连接硫酸肝素和胶原的部位，层粘连蛋白可连接Ⅳ胶原和肝素，从而使 ECM 得以担负繁杂的生物功能。

（三）造血细胞因子

各种造血细胞因子在骨髓中以激素多肽、旁分泌多肽和自分泌多肽三种作用形式对造血干 / 祖细胞的增生、分化及其自身发挥着复杂的调节作用。从其功能上可分为造血生长因子（hemopoietic growth factor，HGF）和造血抑制因子（hemopoietic inhibitive factor，HIF）。HGF 可直接或与其他 HGF 协同作用间接刺激造血细胞的增殖、分化；HIF 通过不同途径特异性或非特异性地作用于造血干、祖细胞，同时可抑制造血生长因子的合成。

1. 造血生长因子

目前研究较多并已确定的 HGF 主要包括粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony stimulating factor，G-CSF）、巨噬细胞集落刺激因子（macrophage colony stimulating factor，M-CSF）、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte macrophage colony stimulating factor，GM-CSF）、巨核细胞集落刺激因

子（megakaryocyte colony stimulating factor，Meg-CSF）、白细胞介素3（interleukin-3，IL-3）、EPO等，还有部分造血辅助因子如FL、干细胞因子（stem cell factor，SCF）、血小板生长因子（thrombopoietin，TPO）、白细胞增多诱导因子（leukocytosis inducing factor，LIF）、IL-1/2/4/5/6/7/11等。下列阐述发挥主要作用的部分造血因子。

（1）集落刺激因子　集落刺激因子（colony stimulating factor，CSF）包括G-CSF、M-CSF、GM-CSF、Meg-CSF等。G-CSF促进中性粒细胞系前驱细胞的增生分化，增强成熟中性粒细胞功能，动员成熟中性粒细胞及多能造血干细胞释放于外周血中，刺激骨髓性白血病细胞增生。体外培养可刺激骨髓细胞粒细胞集落的形成，诱导粒系白血病细胞的分化；体内外培养均可促进中性粒细胞的产生和成熟，延长中性粒细胞生存期，激活并参与抗体依赖性杀伤效应。M-CSF能选择性调节单核巨噬细胞前体的增生分化，产生单核或巨噬细胞；可协同其他造血因子如IL-1/3/6、GM-CSF等刺激多能干细胞形成巨噬细胞集落；产生GM-CSF、G-CSF-MEG-POT，具有杀肿瘤活性，促进破骨细胞增生、绒毛细胞分化作用，降低胆固醇作用。GM-CSF能刺激早期具有多向潜能的造血祖细胞的增生和分化，促进中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞的增生分化及机能，增强作用效应。

（2）促红细胞生成素　促红细胞生成素是分子量为34kD的糖蛋白，成熟EPO含有166个氨基酸。EPO是CFU-E自下而上和增生的必要条件，体外培养中没有EPO就不能生成红系集落。EPO刺激CFU-E进入细胞周期，促进其分化为前体细胞，另有人认为EPO直接影响CFU-E的数目和子代成熟，不是通过影响细胞周期状态。EPO促进DNA合成，启动珠蛋白合成，使血红蛋白合成增加，还可加速红细胞各阶段的分化及网织红细胞的骨髓释放。EPO对BFU-E亦也促进生长、促分化的作用。EPO在红系早期细胞是快速增生的活性因子，在晚期红系细胞的基因表达中是激活因子。

（3）血小板生长因子　血小板生长因子是一种激素型调节因子，其分泌受外周血小板数量的影响，与血小板数呈负相关。TPO除调控血小板和巨核细胞生成外，还能与EPO协同作用于早期红系祖细胞和晚期红系祖细胞，使红系集落数

量增加为正常或骨髓抑制的动物注射 TPO 可扩增 CFU-Mega、CFU-GM、CFU-Mix 和 BFU-E 的数量，显著加速血小板的产生，加速骨髓抑制模型的血小板和红细胞恢复。放、化疗或干细胞移植后的造血恢复期内，使用 TPO 可加速造血恢复，不仅体现于巨核细胞和血小板，还体现在加速红系和粒系的重建。

（4）白细胞介素　白细胞介素（IL）种类繁多，功能各异，多数在促进造血细胞增殖和诱导其分化方面发挥重要作用。IL-3 和 IL-6 是两种强效造血生长因子。近来的研究发现这两种细胞因子在体外诱导造血前体细胞增殖方面有协同效应。Jiang 等人在对小鼠进行异基因骨髓移植的同时输入转染小鼠 IL-3 和 IL-6 基因的基质细胞系 QXSMC1，观察移植后 20 天和 40 天造血恢复的情况。结果外周血红细胞和白细胞的数目显著升高，骨髓有核细胞、CFU-S、CFU-GM、CFU-E 和 CFU-GEMM 也明显增多，表明 IL-3 和 IL-6 在体内也具有协同效应，共同参与 BMT 后造血功能的重建。IL-1 也是造血调控的关键性因子，它可诱导基质细胞中造血生长因子如 GM-CSF、G-CSF、IL-6、IL-8 和 IL-1 自身的分泌。在体外将 IL-1α 转入灵长类动物的基质细胞内发现，该转染细胞中 IL-1α 基因表达上调，细胞上清中 GM-CSF、G-CSF 的产量增加，集落形成活性也明显升高，将此转染细胞体外扩增后回输供体动物体内，10 天后检查显示外周血白细胞水平轻度上升，证明 IL-1α 有刺激髓系造血的作用 。碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，FGF）隶属于纤维生长因子家族，它可作为某些细胞的促有丝分裂原，促进机体多种细胞的增殖和分化。Novitzky 等通过对 13 例移植术后患者及部分正常人的骨髓单个核细胞进行体外培养发现，bFGF 有助于纠正同种异体干细胞移植术后的患者骨髓基质及 CD34 细胞的增殖能力低下，在骨髓造血重建中发挥重要作用。

（5）干细胞因子　干细胞因子（stem cell factor，SCF）是原癌基因 c-kit 的配体，c-kit 产物是一种具有氨酸激酶活性的细胞表面受体。SCF 有局限于基质细胞膜表面的膜结合型和通过蛋白酶消化后产生的分泌型二种。SCF 是一种早期造血生长因子，它对于维持早期 HSPC 存活及调控各系造血细胞生长发育至关重要。SCF 单独作用时不表现集落刺激活性，与 IL-1、IL-3、IL-6、IL、7、IL-11、G-CSF、GM-CSF 及 EPO 同时存在具有刺激集落的数量和大小，SCF 协

同 IL-6 或 G-CSF 具有刺激多能造血干细胞增的作用。体外实验证实，SCF 可增强 MO7e 细胞（一种造血因子依赖的细胞系）与纤连蛋白间的黏附，传导特定的信息，影响细胞的迁移、增殖、分化和死亡。SCF 单独作用时不表现集落刺激活性，但与血小板生成素（TPO）及 Flt3 Ligand（FL）合用则能显著扩增脐血 $CD34^+$ 细胞和 CFU，并能诱导鹅卵石区形成细胞高度增殖，SCID 小鼠重建细胞测试显示，经此体系培养扩增的细胞其骨髓再植能力增强。临床研究显示，脐血干细胞经细胞因子体外扩增后再植人体内往往无法正确地归巢骨髓，为探讨其机制，Denning Kendall 等采用 SCF、TPO、FL 和 G-CSF 协同培养脐血 $CD34^+$ 细胞，10 天后检测细胞表面黏附分子 VLA-4、VLA-5、LFA-1、L-selectin、CD44 及 SDF-1 受体 CXCR4 表达水平的变化，结果证实 HSPC 移植和归髓的缺陷与黏附分子的表达异常升高及 CXCR4 的表达降低有关，同时，细胞因子的体外培养可能提前活化造血细胞使其非特异性结合到髓外内皮层，从而导致其无法正确有效的回髓定位。

（6）FL　FL（flt-3/flk-2 ligand）是一种 I 型跨膜蛋白，经蛋白水解或其机制可产生可溶型因子。膜型与可溶型因子都具有生物活性。FL 是近年来重点研究的早期造血生长因子，迄今已有多项研究证实，其具有多种生物学特性和作用：①FL 与其他细胞因子合用时具有强大的协同作用。将 FL 和 TPO 的 cDNA 转入基质细胞系内，结果显示经此两种基因修饰过的基质细胞培养层可在体外维持脐血来源的长期培养始动细胞（LTC-IC）的持续生长；还可协同 GM-CSF 或 IL-3 作用于 CFU-GM，协同 G-CSF 刺激 CFU-G，协同 CSF-1 刺激 CFU-GM 的生长。FL 还能支持淋巴系造血祖细胞和 B 淋巴祖细胞的分化，诱导树突状细胞的扩增。②近期发现血浆 FL 表达水平的变化可作为 HSPC 动员的预测性指标，监测血浆 FL 的水平有助于选择单个患者骨髓动员后 HSC 的采集时间，为下一步进行有效的干细胞移植奠定基础。③FL 具有极强的辐射后造血保护作用。Du 等将构建的携带有早期生长反应基因 -1（early growth response gene-1，Egr-1）启动子的 FLcDNA 和增强型绿色荧光蛋白 cDNA 双顺反子表达载体转染骨髓基质细胞系 HFCL，然后将此转染细胞联合人脐血 $CD34^-$ 细胞输入经亚致死剂量照射的 SCID 小鼠体内，观察外周血白细胞数量的动态改变，结果显示这种由 Egr-1 启动子调

控的 FL 的表达具有明显的抗辐射及保护造血作用，可用于临床基因治疗以保护造血组织不受射线损伤。

（7）基质细胞衍生因子　基质细胞衍生因子（stromal-derived factor-1，SDF-1）是一种骨髓基质细胞来源的趋化因子（CXCL12），包括两种同分异构体：SDF-1α 和 SDF-1β。SDF-1α 是体内唯一的 CXCR4 生理性配体，二者结合可发挥多种生物学效应：①诱导 HSPC 定向迁移并归巢骨髓。早有研究发现，VLA-4 与 CS-1/ 纤连蛋白和 VCAM-1 相互作用介导的 HSPC 与骨髓基质的黏附对于 HSPC 的归巢和造血必不可少，而 Hidalgo 等的研究结果显示，SDF-1α 可通过调节 LTC-IC 和定向 CD34（hi）细胞表面的 VIA-4 的功能增强这种黏附作用，诱导 HSPC 的跨膜转移和回巢。另外，胚胎期小鼠如果缺乏 SDF-1 或 CXCR4，将形成多种体内缺陷，包括骨髓造血受损，而这些缺陷最终可能导致小鼠的死亡，这表明 SDF-1/CXCR4 对于小鼠 HSPC 由胎肝迁入骨髓至关重要。② SDF-1 和 CXCR4 是 B 细胞生长发育成熟的关键细胞因子。骨髓中前 B 细胞的形成需要 CXCR4 的参与，而胚胎期 SDF-1 的缺乏会严重影响胎肝前 B 细胞的发育。③在体内外维持 HSPC 的生长。体外培养 MO7e 细胞时加入外源性 SDF-1α，结果显示 SDF-1α 能短暂地活化某些与细胞存活有关的酶分子，如胞外信号调节激酶、核糖体 S6 蛋白激酶（p90RSK）及蛋白激酶 AKT，并且这种作用在 SDF-1α 与其他细胞因子如 GM-CSF、SLF、TPO 及 FL 合用时可得到增强，这表明 SDF-1α 是通过活化这些蛋白激酶介导的信号途径来维持骨髓祖细胞在骨髓中的长期生存。Broxmeyer 等近期发现 SDF-1/CXCL12 转基因小鼠骨髓和脾的髓系造血能力显著升高，说明经 SDF-1/CXCL12 基因修饰的 HSPC 可分泌产生低水平内源性 SDF-1 增强细胞的存活信号。

2. 造血抑制因子

基质细胞除产生多种生长因子促进造血外，同时也分泌一些抑制因子，对造血细胞进行负性调控。对这一领域的研究也成为目前研究热点。有人提出其对造血细胞生长抑制作用的机制可能存在三个方面：①通过阻断、反向抑制或其他途径降低造血生长因子受体的作用；②干扰信号转导途径，改变转录因子 mRNA 的产生和稳定性以及由造血生长因子激活的基因功能；③间接抑制造血

生长因子的合成。目前已知的造血抑制因子有转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）、干扰素-α（interferon-α，IFN-α）、肿瘤坏死因子β/淋巴毒素（tumor necrosis factor-β/lymphotoxin，TNF-β/LT）、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、T细胞衍生集落抑制因子（T cell derived colony inhibiting factor，TDCIF）、集落抑制淋巴因子（colony inhibiting lymphokine，CIL）、分化诱导因子（differentiation inducing factor，DIF）、巨噬细胞炎性蛋白1α（macrophage inflammatory protein-1α，MIP-1α）和N-乙酰基-丝氨酸-天门冬酰-赖氨酰-脯氨酸（N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-propne，Ac-SDKP）等，它们对多能造血干细胞、粒系、红系和巨核系造血细胞发出负性调节信号，抑制其生长发育及分化成熟。

（四）血管

正常具有造血功能的红骨髓上由大量迂曲回折相互吻合成网的窦状毛细血管和存在于血窦之间的造血组织所组成。骨髓的血液供应主要有两个来源：营养动脉和肌组织的动脉分支形成的骨外膜毛细血管。

1. 骨髓的血管通路

骨髓有丰富的血管系统，骨髓的动脉和静脉以多种方式和途径进出骨髓，长骨有营养动脉，从骨干进入，还有从骨骺进入的骺动脉和干骺端动脉，扁骨和不规则骨的骨髓往往由营养动脉和骨膜动脉供应。以股骨为例，营养动脉从骨干近心端穿过营养孔进入骨皮质，在进入骨髓腔后，分为升支与降支，于骨干中心沿着长轴朝相反方向走行，辐射状自中心发出细小分支，造血组织附近再分支成动脉毛细血管，与血窦相连。升枝较短，向股骺延伸，并继续分支，降支沿长轴中心延伸致骨髓端继续分支，升、降支在长骨两端与骨骺动脉分支吻合，营养骨骺部的骨髓，最后进入骨组织。此外，还有许多小动脉入骨组织营养骨，其中有些血管可以回到骨髓与血窦相连。丰富的血窦彼此相连，汇合成集合静脉，多以辐射状向心走行，汇入中央静脉，中央静脉沿骨长轴延伸，与营养动脉相伴，最后从营养孔走出骨髓腔。骨髓的血循环与骨皮质的关系十分密切，多数骨髓的毛细血管先进入骨皮质的哈佛管，再返回骨髓，连接于血窦。在骨髓的再生中哈佛管起细胞蓄存库的作用，在哈佛管中聚集有造血干细胞和其他体细胞，这些细胞可

以通过相互联系的血管提供骨髓。

2. 血窦

血窦形状不规则，直径大小不等，约 25~35μm。血液在血窦流速较慢，约为小动脉流速的 1/10~1/20。窦壁有内皮细胞、基底膜和外膜网状细胞（即周细胞）组成。内皮细胞扁平而宽大，覆盖着窦腔的内表面，为单层扁平上皮，呈梭形，含有胞核，常膨向窦腔内，周边的胞质较薄，厚度在 2~3μm 以下。胞质内含线粒体、高尔基体、核糖体，微丝，微管，吞饮小泡等。吞饮小泡很丰富，直径 60~70nm，围以单位膜，有些小泡与胞膜接触、融合，或直接开口与胞外相通，吞饮小泡能大大进强内皮细胞的物质交换。内皮细胞在有些部位之间有较大的间隙。内皮细胞间的连接有两种方式：①互相重叠（overlaping）。②互相交错对插（interdigitating）。这种连接方式与骨髓外血管内皮细胞不同，它不是紧密连接，可以互相滑动，有利于血窦的扩张和收缩。这种连接的不牢固性是骨髓内皮细胞的特点。内皮外有基膜，基膜是一层无定形颗粒物质，基膜是不连续的，故血窦壁有很大的变化，或一层（内皮细胞），或二层（内皮细胞与基膜），或三层（内皮细胞、基膜与周细胞）。周细胞扁平多突，其胞突有的伸入周围造血细胞之间，与网状细胞突相接触。在变薄的内皮细胞胞质上可形成不连续隔膜窗（fenestra with diaphagram），隔膜窗只有两层胞膜的厚度，这些有隔膜的区域可能是成熟血细胞穿过窦壁进入外周血的地方，血细胞通过后血窦立即修复。窦壁独特的解剖结构，有利于血窦内外的物质交换和血细胞进入血流。血窦彼此相连，并聚合于集合静脉，最后进入中央纵行静脉，与营养动脉相伴，中央纵行静脉沿动脉进入径路穿出长骨。

黄骨髓小动脉分支的终末，延续变为毛细胞管，不形成血窦。

（五）神经

骨髓的神经为无髓神经纤维，来自脊神经，与动脉共同进入脊髓腔，再与营养动脉平行分布于骨髓腔，每一条神经束含有很多神经纤维，骨髓的全部动脉都有神经束伴行，神经束可分为有鞘与无鞘两种。神经束的分支缠绕动脉壁呈网状分布，较大的动脉有较多的神经束缠绕，较小的动脉只有 1~2 支神经束缠绕，小动脉及毛细血管则仅有一条神经纤维附着于管壁。神经纤维终于动脉的平

滑肌。毛细血管只在其行程的某些部分与很细的无鞘神经纤维接触，这些神经纤维终于毛细血管或造血细胞间。骨髓的静脉系统也伴有神经，但较动脉少，中央静脉由有鞘纤维缠绕，分出分支，随中央静脉至骨骺端，最终达骨小梁。另有一些孤立的神经束在骨皮质与中央静脉间平行前行，并与许多血窦接触，极细的纤维终止于血窦内皮。无数无鞘神经纤维自骨髓长轴伸向骨髓表面走行，有的终止于骨内膜，有的进入哈维管。组织化学方法证明，肾上腺能神经多见于动脉的外膜，中小静脉和血窦，胆碱能神经多见于大血管和骨髓实质中接近脂肪细胞和巨核细胞处。位于造血组织中的无鞘神经纤维末端含有神经介质，可以影响造血。实验证明在外膜网状细胞中有神经生长因子受体的存在，在骨髓血管内皮细胞中有 P 物质的神经激肽（nenrokinin）受体，而 P 物质是可以刺激骨髓祖细胞生长的，因此神经可能存在着对造血的调节。

三、髓血屏障

骨髓中成熟血细胞进入血循环（出髓）、外周血中的造血干细胞回归骨髓（回髓或归巢）以及其他物质出入骨髓所必须经过的通路称为髓血屏障（marrow blood barrier，MBB）。健康成人每天约 2×10^{11} 的红细胞、1×10^{10} 的粒细胞、4×10^{11} 的血小板、单核细胞、淋巴细胞及其他血细胞穿越这一屏障进入血循环，血循环中的造血干细胞及一些营养物质也须经过此屏障进入骨髓造血区，因此 MBB 的功能是双向性的。MBB 的功能单位为髓窦（亦称为血窦或静脉窦），它是由连续的内皮层、间断的基膜和外膜层构成。内皮层是一层连续排列的内皮细胞，是髓血屏障的主要组成部分，有活跃的内吞作用，可控制化学物质进入髓索和释放成熟红细胞到外周血中去。血液中颗粒状物质被内皮细胞内吞，首先通过有网格蛋白衣被小凹（clathrin-coated pits），颗粒的摄取可能通过受体介导或血浆白蛋白结合到颗粒表面而产生，有些窦壁变得很薄，小颗粒可直接由循环血进入造血间隙。与内吞作用有关的还有溶酶体、吞噬体、转化小管和隔膜窗。基底膜是一层断续的、无定形、颗粒状物，主要有层粘连蛋白和Ⅳ型胶原组成。外膜是由外膜网状细胞，又称周细胞组成，呈不连续分布，胞突的一面包绕血窦内皮，另一面伸出长长的突起穿行于造血细胞之间，二者紧密接触覆盖血窦外表面

的 60%，该网状细胞胞质容量很大，在某种条件下（例如给动物注射内毒素）网状细胞突起覆盖区域可明显减少，可低过 20% 以下，此时血细胞会有更多机会进入血窦。

四、骨髓细胞的黏附与归巢

近来发现，造血干、祖细胞的膜表面有很多细胞黏附分子（cell adhesive molecule，CAM）表达，细胞黏附分子可以介导细胞 - 细胞或细胞 - 基质之间相互接触和结合。造血干 / 祖细胞的有效归巢及在骨髓中的定居依赖于多种细胞表面的黏附分子，它们是造血细胞信息传递的分子学基础。在 HSPC 表达的细胞黏附分子共有 6 种：

（一）整合素家族

整合素家族是广泛表达于造血细胞表面的黏附分子家族，为一类跨膜异二聚体糖蛋白。所有的整合素分子均是由 α 亚单位（120~180kD）和 β 亚单位（90~110kD）通过非共价键结合形成的异二聚体。两个亚单位均为完整的膜蛋白。目前已报道了 8 种不同的 β 亚单位，具有较高的氨基酸序列同源性（40%-80%），已知的 α 亚单位达 16 种之多。整合素的胞内区同细胞骨架相连，其胞外识别并结合酸体的部位多为 RGD（精氨酸 - 甘氨酸 - 天冬氨酸）结构。极迟出现的抗原 VLA-1-6 均有表达，其中 VLA-4，5（CD49d/CD29 和 CD49e/CD29）表达量较大。VLA-4（β1α4）、VLA-5（β1α5）和 LFA-1 与 HSPC 归巢关系最为密切。Kollet 等人在对人 CD34-CD38-/low 细胞进行体外培养时发现，如在培养体系中预先加入抗 VLA-4、VLA-5 和 LFA-1 的抗体进行处理，则细胞植入 NOD/SCID 小鼠体内后其归巢受到抑制。VLA-4 的受体 VCAM-1 也产生于骨髓基质细胞，是免疫球蛋白超家族成员之一，其表达水平在采用 G-CSF 动员骨髓 HSPC 时显著降低，进一步的研究提示，这种动员与 G-CSF 诱导中性粒细胞释放两种丝氨酸蛋白水解酶（弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G），破坏 VCAM-1 结构完整性，使其丧失正常的功能有关，这表明在归巢中起重要作用的 VLA-4/VCAM-1 途径可能对控制 HSPC 进出骨髓同样重要。因此整合素在细胞与细胞及细胞与基质之间的相互作用中起主要作用。

（二）免疫球蛋白超家族

免疫球蛋白（Ig）超家族是一类结构上大体与抗体相同，通过与特异性酸体结合而参与细胞间相互作用的黏附分子，包括 LFA2、3，ICAM-1、2、3，VCAM-1 和血小板内皮细胞黏附分子 -1（platelet-endothelial cell adhesion molecul，PECAM-1）/CD31 等。ICAM-1 在造血细胞表面的表达具有阶段性，提示这类分子可能与造血细胞的分化成熟以及在此过程中的迁移和定居有关。所有 $CD34^+$ 细胞都表达 PECAM-1，抗 PECAM-1 的 Fab 片断可部分抑制 $CD34^+$ 细胞对骨髓基质的黏附。

（三）选择素家族

选择素家族（CD62）包括 E- 选择素（E-selectin，CD62E）、L- 选择素（L-selectin，CD62L）和 P- 选择素（P-selectin，CD62P）。每种选择素分子都含有 NH2 端的 C 型（钙依赖型）凝集素（lectin）样结构和随后的一个表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）样区域以及一系列不同数目的重复序列。三种选择素分子均可结合多种碳水化合物结构。体外试验表明，L-selectin 的表达与造血祖细胞的集落形成能力呈正相关，且在培养前对造血干 / 祖细胞膜表面 L-selectin 的交联提高了细胞的集落形成能力。若在培养中长期加入抗 L-selectin 的抗体则可抑制集落的形成，说明 L-selectin 介导的细胞之间和 / 或细胞与基质之间的相互作用对于最知合的集落生长是必需的。此外，临床造血干细胞移植后移植物的植入速度与输入的 $L\text{-selectin}^+/CD34^+$ 细胞数目呈正相关。表明 selectin 分子同造血干 / 祖细胞的迁移和定居密切相关。

（四）钙黏素

钙黏素（Cadherin）又称依赖钙离子的黏附分子，如 P- Cadherin 等。Cadherin 作为一类重要的黏附分子主要参与介导细胞和基质之间的黏附作用，其中，VE-Cadherin 主要存在于血管内皮细胞，参与维持骨髓内皮层的完整性。Van Bull 等人发现 VE-Cadherin 介导的内皮细胞间黏附作用的缺乏会增加人骨髓内皮层的通透性，刺激 CD34 细胞对基质细胞衍生因子 -1（SDF-1α）发生应答产生穿越内皮的行为。SDF-1α 诱导的这种跨膜转移依赖 VCAM-1 和胞间黏附分子（ICAM-1），交联的 ICAM-1 诱导肌动蛋白压力纤维形成，而交联的 VCAM-1 能

增加骨髓内皮细胞的通透性诱导内皮层形成裂隙。由此可见，VE-Cadherin 功能的调节可直接影响 CD34 细胞穿越内皮的效率，加速细胞归巢骨髓。

（五）CD44 分子

CD44 分子是一种具有高度多态性的跨膜糖蛋白，标准形式的 CD44 结合透明质酸、胶原、纤连蛋白和高内皮静脉表面的地址素（addressins），这些结合由 CD44 分子的同不结构域介导。所有造血细胞，包括原始祖细胞都表达 CD44 分子。针对表位 1 的单抗可以刺激造血祖细胞对骨髓基质成纤维细胞的黏附和集落形成，而另有实验表明针对 CD44 分子的单抗可以完全阻断长期骨髓培养（long-term bone marrow cultur，LTBMC）中的淋巴造血和髓系造血。

（六）唾液黏蛋白家族

唾液黏蛋白家族包括 CD15，CD15s，CD164 等。

HSPC 上的黏附分子在基质细胞和细胞外基质上都有相应的配体，二者的黏附可以使 HSPC 铆钉于造血微环境中，使其处于有利位置以便受基质细胞分泌因子的作用，VLA4 与 VCAM-l，VLA-5 与纤维黏连蛋白（Fn），LFA-1 与 ICAM 间相互作用是 HSPC 黏附于基质的主要原因，特别提出基质细胞来源的趋化因子 SDF-l 可使 HSPC 与骨髓基质的流动性黏附变为牢固性黏附。细胞的黏附有利于对造血的正常增殖，分化的维持。在干细胞移植中 HSPC 归巢要通过与内皮细胞的黏附，在其上移动，在骨髓腔移动及与骨髓基质黏附的过程。因此，HSPC 归巢虽然不是单纯黏附分子的介导，它也起着相当重要的作用。

第二节　骨髓的功能

骨髓具有造血、防御、免疫及一定的创伤修复与成骨作用。机体的红细胞、粒细胞、血小板和部分淋巴细胞均由红骨髓生成，成人每天生产的红细胞数约为 10^{11}/kg，粒细胞约为 1.6×10^{9}/kg 体重，人 B 淋巴细胞亦由骨髓产生。红骨髓中的巨噬细胞可以吞噬细菌、毒物。衰老的红细胞也由巨噬细胞清除，特别在溶血性贫血时，可见大量巨噬细胞，其胞质内含有大量次级溶酶体。血红蛋白所含的铁由巨噬细胞储存，有待重新利用。骨髓是 B 淋巴细胞的发源地，并向胸腺提

供造血干细胞，在胸腺内发育成T淋巴细胞。骨髓中还有浆细胞，可分泌免疫球蛋白。骨髓中还含有未分化的间充质细胞、成纤维细胞以及成骨细胞、破骨细胞等，具有一定创伤修复及成骨作用。

参考文献

1. Ueno H，Sakita-Ishikawa M，Morikawa Y，et al. A stromal ceil-derived membrane protein that supports hematopoietic stem cells. Nat Immunol. 2003，4（5）：457-463.
2. 李维．人骨髓基质细胞参与造血调控的研究进展．国外医学临床生物化学与检验学分册．1999，20（3）：132-134.
3. Amos TA，Gorden MY. Sources of human hematopoietic stem cells for transplantation-a review. Cell Transplantation. 1995，4（6）：547-569.
4. Smith C，Storms B. Hematopoietic Stem Cells. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2000，（379 Suppl）：S91-S97.
5. Jones R，Wagner J，Celano P，et al. Separation of pluripotent hematopoietic stem cells from multipotent progenitors（CFU-S）. Nature，. 1990，13（347）：188-190.
6. Jacobsen K，Miyake K，Kincade PW，et al. Highly restricted expression of a stromal cell determinant in mouse bone marrow in vivo. Exp Med. 1992;176（4）：927-935.
7. 罗绍凯，洪文德，李娟．临床血液学．第一版．北京：科学出版社．2003，269-271.
8. Mayani H，Guilbert LJ，Janowska-Wieczorek A，et al. Biology of the hemopoietic microenvironment. Eur J Haematol，1992，49（5）：225-233.
9. Petrs C，Oshea KS，Campbell AD，et al. Fetal expression of hemonectin：an extracellular matrix hematopoietic cytoadhesion molecule. Blood. 1990，75（2）：357-364.
10. Han P，Guo XH，Story CJ. Enhanced expansion and maturation of megakaryocytic progenitors by fibronectin. Cytotherapy. 2002，4（3）：277-283.
11. Bhatia R. Williams AD，Munthe HA. Contact with fibronectin enhances preservation of normal but not chronic myelogenous leukemia primitive hematopoietic progenitors. Exp Hematol. 2002，30（4）：324-332.
12. Penn PE，Jiang DZ，Fei RG，et al. Dissecting the hematopoietic microenvironment. IX. Further characterization of murine bone marrow stromal cells. Blood. 1993，81（5）：1205-1213.
13. 姚新，谢毅．骨髓造血微环境的基质细胞．国外输血及血液学分册．1996，19（1）：23-26.
14. 傅德皓，杨述华．骨髓基质细胞的生物学特性及临床应用前景．中华骨科杂志．2002，22（12）：754-755.
15. 陈幸华，王苹．骨髓基质细胞的起源、分类及特征．国外医学临床生物化学与检验学分册．1999，20（5）：207-209.
16. Arcanjo K，Belo G，Folco C，et al. Biochemical characterization of heparan sulfate derived from murine hemopoietic stromal cell lines：a bone marrow-derived cell line S17 and a fetal

liver-derived cell line AFT024. J Cell Biochem. 2002，87（2）：160-172.

17. Netelenbos T，Van den Born J，Kessler FI，el al. Proteoglycans on bone marrow endothelial cells bind and present SDF-1 towards hematopoietic progenitor cells. Leukemia. 2003，17（1）：175-184.
18. Netelenbos T，Zuijderduijn S，Van den Born J，et al. Proteoglycans guide SDF-1-induced migration of hematopoietic progenitor cells. J Leukoc Biol. 2002，72（2）：353-362.
19. Sweeney EA，Papayannopoulou T. Increase in circulating SDF-1 after treatment with sulfated glycans. The role of SDF-1 in mobillzation. Ann N Y Acad Sci. 2001. 938：48-52;discussion 52-53.
20. 王义森 . 骨髓的结构与功能 . 生物学通报 . 1989，8：18-20.
21. 王长义 . 骨髓的组织结构与功能 . 实用医学进修杂志 . 1993，21（4）：1-4.
22. Yang M，Li K，Lam AC，et al. Platelet-derived growth factor enhances granulopoiesis via bone marrow stromal cells. Int J Hematol，2001，73（3）：327-334.
23. Jiang JY，Jin YZ，Hao J，et al. Accelerating Hematopoietic Recovery in Allogeneic Bone Marrow Transplantation Mice by Co-infusion of Marrow Stromal Cells Transduced with Dual Genes of IL-3/IL-6. 中国实验血液学杂志 . 2002，10（5）：377-382.
24. Hartwig UF，Keller U，Huber C，et al. Regulation of hematopoietic growth factor production by genetically modified human bone marrow stromal cells expressing interleukin-lbeta antisense RNA. J Interferon Cytokine Res. 2001，21（10）：851-860.
25. De Revel T，Becard N，Sorg T，et al. Retroviral interleukin lalpha gene transfer in bone marrow stromal cells in a primate model：induction of myelopoiesis stimulation. Br J Haematol. 2002，118（3）：875-884.
26. Wang LS，Liu HJ，Jia XX，et al. Stem cell factor enhances the adhesion of hematopoietic cells to fibronectin. 中国实验血液学杂志 . 2002，10（2）：93-96.
27. Yamaguchi M ，Hirayama F，Kanai M ，et al. Serum-free coculture system for exvivo expansion of human cord blood primitive progenitors and SCID mouse reconstituting cells using human bone marrow primary stromal cells. Exp Hematol. 2001，29（2）：174-182.
28. Denning-Kendall P，Singha S，Bradley B，et al. Cytokine Expansion Culture of Cord Blood CD34（+）Cells Induces M arked and Sustained Changes in Adhesion Receptor and CXCR4 Expressions. Stem Cells. 2003，21（1）：61-70.
29. Zhang Y. Mao N，Li XS. et al. maintaining growth of long-term culture initiating cells from human cord blood on feeder layers of bone marrow stromal cells transfected with FL and/or TPO genes.Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2001，9（2）：97-100.
30. Haidar JH，Bazarbachi A，Mahfouz R，et al. Serum Fit3 ligand variation as a predictive indicator of hematopoietic stern cell mobilization. J Hematotber Stem Cell Res. 2002，11（3）：533-538.
31. Du N，Feng K，Luo C. et al. Radioprotective effect of FLT3 ligand expression regulated by Egr-1 regulated element on radiation injury of SCIK mice. Exp Hematol. 2003，31（3）：191-196.

32. Novitzky N，Makgoka SJ，Mohamed R. Basic fibroblast growthfactor corrects proliferative derangement of bone marrow stroma and CD34（+）population following allogeneic stem cell transplantation. Exp Hematol. 2001，29（12）：1432-1438.
33. Hidalgo A，Sanz Rodriguez F，Rodriguez-Fernandez JL，et al. Chemokine stromal cell-derived factor-1 alpha modulates VLA-4 integrin-dependent adhesion to fibronectin and VCAM-1 on bone marrow hematopoietic progenitor cells. Exp Hematol. 2001，29（3）：345-355.
34. Lapidot T. Mechanism of human stem cell migralion and repopulation of NOD/SCID and B2mnull NOD/SCID mice. The rolе of SDF-1/CXCR4 interactions. Ann N Y Acad Sci. 2001，938：83-95.
35. Egawa T，Kawabata K，Kawamoto H，el al. The earliest stages of B cell development require a chemokine stromal cell derived factor/pre-B cell growth-stimulating factor. Immunity. 2001，15（2）：323-334.
36. Lee Y. Gotoh A，Kwon HJ，el al. Enhancement of intracellular signaling associated with hemalopoietic progenitor cell survival in response to SDF-1/CXCI 12 in synergy with other cytokines. Blood. 2002，99（12）：4307-4317.
37. Broxmeyer HE，Cooper S，Kohli I，et al. Transgenic expression of stromal cell-derived factor-1/CXC chemokine ligand 12 enhances myeloid progenitor cell survival/antiapoptosis in vitro in response to growth factor withdrawal and enhances myelopoiesis in vivo. J Immunol.2003，170（1）：421-429.
38. 祝晓玲，祝彼得．脂肪细胞与造血．国外医学内科学分册．2002，29（9）：395-397.
39. 沈志祥，姜杨文．造血微环境细胞外基质的研究进展．国外医学输血及血液学分册．1991，14（2）：67-69.
40. 高春芳，陆伦根．纤维化疾病的基础和临床．第一版．上海：上海科学技术出版社．2004，90-147.
41. 张之南．协和血液病学．第一版．北京：中国协和医科大学出版社．2004，11-40.
42. 王淑娟．髓血屏障．中华医学检验杂志．1995，18（1）：55-56.
43. Kollet O，Spiegel A，Peled A，et al. Rapid and efficient homing of human CD34（+）CD38（-/low）CXCR4（+）stem and progenitor cells to the bone marrow and spleen of NOD/SCID and NOD/SCID/B2m（null）mice. Blood. 2001，97（10）：3283-3291.
44. Levesque JP，Fakamatsu Y，Nilsson SK，et al. Vascular cell adhesion molecule-1（CD106）is cleaved by neutrophil proteases in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor. Blood. 2001，98（5）：1289-1297.
45. Van Buul JD，Voermans C，Van Den Berg V，et al. Migration of human hematopoietic progenitor cells across bone marrow endothelium is regulated by vascular endothelial cadherin. J Immunol. 2002，168（2）：588-596.

第四章　病因

骨髓纤维化按病因是否明确可分为原发性骨髓纤维化及继发性骨髓纤维化。多数病人原因不明，称之为原发性骨髓纤维化，少数病人可继发于各种慢性感染、肿瘤等血液系统及非血液系统疾病，统称为继发性骨髓纤维化。按骨髓纤维化病变进展缓急、病情轻重、病程长短及起病年龄等特点，又可分为慢性型、急性型及儿童型（将于临床表现一节中阐述）。临床上以原发性慢性骨髓纤维化（简称原发性骨髓纤维化）最多见。

原发性骨髓纤维化病因未明。有人认为本病是由于不明原因的外来刺激导致骨髓纤维组织过度增生的结果，少数患者有苯接触史，有一些人有放射线照射史；有人观察到部分 PMF 患者曾暴露于甲苯、苯或电离辐射。日本原子弹爆炸辐射区的人群，PMF 的发生率为未遭辐射人群的 18 倍。

至今尚无与人类相似的自发性动物模型。20 世纪始人们采用放射性和细胞毒药诱导狗、大鼠或兔等动物建立 MF 模型，亦有反复注射乙酸铅可诱发鼠骨髓纤维化、Runscher 病毒诱发鼠骨髓纤维化，Hauswalat 等皮下反复注射卵白蛋白在家兔也可造成原发性骨髓纤维化模型等实验研究证实。而近年 MF 与患者骨髓造血干祖细胞增殖相关，而放射线和细胞毒药物诱导模型缺乏造血干 / 祖细胞克隆性增殖和肝脾髓外造血特点，不能完全满足 MF 病理研究。自 1996 年国外发现高表达 TPO 小鼠可出现骨髓纤维化和骨硬化，开始以此作为 MF 模型国内外进行了骨髓纤维化模型诱发的研究。rhEPO 小鼠腹腔注射诱导 MF，诱导出现血小板减少、脾肿大、巨核细胞增增多、造血干细胞增高，晚期 CT 扫描显示股骨皮质增厚、骨密度增高和髓腔变窄，病理显示骨髓造血面积减小、骨髓纤维化和骨硬化。

继发性骨髓纤维化的病因将在“继发性骨髓纤维化”一章介绍。

参考文献

1. 张之南，单渊东．协和血液病学．第一版．北京：中国协和医科大学出版社．2004：597.
2. Stodtmeister R，Becker H，Cronkite EP，et al. Experimental bone marrow fibrosis in rats following sublethal whole-body x-ray irradiation and bone marrow transfusions as a model of human myelofibrosis. Schweiz Med Wochenschr. 1968，98（42）：1671-1673.
3. Wang JC，Tobin MS. Mechanism of extramedullary haematopoiesis in rabbits with saponin-induced myelofibrosis and myeloid meta-plasia. Br J Haematol. 1982，51（2）：277-284.
4. Yan XQ，Lacey D，Hill D，et al. A model of myelofibrosis andosteosclerosis in mice induced by overexpressing thrombopoietin（mpl ligand）：reversal of disease by bone marrow transplantation. Blood. 1996，88（2）：402-409.
5. 张华梅，高静韬，赵轼轩，等．红细胞生成素诱导小鼠骨髓纤维化模型的实验研究．中国实验血液学杂志．2011，19（4）：1043-1047.

第五章　发生机制

骨髓纤维化的发生发展是一个复杂的病理生理过程，涉及造血细胞、细胞因子、细胞外基质（ECM）及骨髓微环境等多个复杂因素，这些因素相互作用，促使纤维组织增生，胶原蛋白增多或聚集。现将其发病机制分别阐述。

第一节　参与骨髓纤维化的细胞

在骨髓纤维化（MF）形成过程中，骨髓中多能造血干细胞、巨核细胞、巨核细胞前身细胞、成纤维细胞、单核细胞、成骨细胞及破骨细胞均扮演了不同的角色，发挥着不同的作用。

一、多能造血干细胞

通过对 PMF 患者致癌基因的突变、免疫表型和各系祖细胞的研究，认为其缺陷仍在多能干细胞。PMF 是起源于单个多能造血干细胞的克隆性血液病。1975 年，Kahn 等分析了 PMF 女性患者葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶（glucose-6-phosphate dehydrogenase，G6PD）的表型，G6PD 同工酶检测通过对本病女性黑人杂合子患者骨髓造血细胞及纤维细胞检测，可了解它们 G6PD 同工酶的类型，结果发现患者的红细胞、粒细胞及血小板等血细胞仅显示 A 或 B 型（GdA 或 GdB）之一的一种同工酶，证明患者的红细胞、白细胞和血小板等血细胞是单克隆的；PMF 患者的造血细胞均表达同一型的 6 磷酸葡萄糖脱氢酶（G6PD）同工酶；说明它们来源于单一转化的干细胞。用 X 连锁限制性片段长度多态性（restriction fragment length polymorphism，RFLP）分析，Kreipe 等对 12 例骨髓细胞处于增生阶段的女性杂合子慢性骨髓纤维化患者粒细胞及骨髓细胞的克隆细胞群进行

RFLP 分析，以及随后发现 11 号染色体降钙素基因甲基化，均证实患者外周血细胞为克隆性细胞；PMF 进展期患者的血细胞中发现有 N-ras 癌基因 12 密码子突变及 P53 抑癌基因的失活；在体外干细胞培养体系中，患者外周血及骨髓的巨核细胞祖细胞（CFU-MK）数量明显增多，外周血中 $CD34^+$ 造血祖细胞绝对数升高。其他造血祖细胞，包括粒细胞集落形成单位（CFU-GM）、红细胞集落形成单位（CFU-E）、单核细胞集落形成单位、巨核细胞集落形成单位（CFU-MK）、粒细胞巨噬细胞集落形成单位（CFU-GM）、爆式红细胞形成单位（BFU-E）、多向祖细胞混合集落（CFU-GEMM）均有不同程度的增多，并与骨髓纤维化程度相关。Castro-Malasplna 等对 PMF 患者的骨髓成纤维细胞的物理特性诸如成纤维细胞祖细胞的密度分布、细胞沉降率、贴壁性、血清依赖性、接触抑制、胶原蛋白Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ的合成等研究发现其与正常对照组相同，而红细胞及粒 - 巨核细胞祖细胞的密度分布、细胞沉降率则异常。甚至有报告 PMF 患者血循环中多能干细胞和各系定向祖细胞比正常人增加 160 倍，而脾切除后造血祖细胞正常，提示脾脏在造血祖细胞的生成、释放或 / 和储存中起重要的作用。另外，在没有添加外源性生长因子时，CFU-MK 和 CFU-GM 也能生长，说明在克隆性造血中存在自泌机制。在所有的骨髓细胞和 PMF 的各个阶段都能检测到单克隆造血。临床上以异基因骨髓移植、长期化疗或 α 干扰素治疗后，MF 可消失，这些治疗方法可使异常克隆消失或减少。此外，PMF 可和其他骨髓增殖性疾病发生多种转化，Silverstein 等提出约 15% 的 PMF 患者可发生急性白血病转变，可累及粒系、粒单系、淋巴系、红系或巨核系。综合实验与临床资料，均支持 PMF 为克隆性多能造血干细胞疾病。

二、巨核细胞

巨核细胞在 MF 发病机制中处于重要地位，在 MF 患者骨髓中有大量巨核细胞聚集，并在体外培养中呈现自发增殖的特点。增殖调控缺陷是导致巨核细胞聚集的原因。患者巨核细胞出现 FKBP51 基因的过度表达，后者通过 calcineurin 途径抑制细胞凋亡，导致巨核细胞的聚集。另有研究发现，由于 TPO-MPL 通路反馈机制缺陷，巨核细胞对血小板生长因子（TPO）敏感性增强，出现持续增殖。

骨髓中大量巨核细胞聚集可能与 MF 发病有关。GATA-1low 小鼠模型骨髓及脾脏内巨核细胞数是正常小鼠的 10 倍。TPO 小鼠模型骨髓间质反应与 TPO 引起的巨核细胞增殖聚集有相关性。但在急性白血病和播散性恶性肿瘤继发骨髓纤维化的骨髓中，巨核细胞并未增多，可能系恶性肿瘤释放出类似生长因子，引起纤维组织增生之故。

Groopman 首次提出恶性血细胞产生的生长因子能刺激成纤维细胞的增殖，巨核细胞就是多种致病性细胞因子的主要来源，是血小板衍生的生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）、巨核细胞衍生的生长因子（megakaryocyte derived growth factor，MKDGF）、上皮生长因子（EGF）及 β-转化生长因子（β-TGF）合成的场所。Gastro-Malaspina 等认为骨髓纤维化发生时出现无效巨核细胞生成，破坏的巨核细胞释放出大量的 PDGF、EGF 及 β-TGF，促进纤维组织增生。一些研究证实，MPD 患者的血小板内 PDGF 水平下降，缓解后水平恢复正常，这也反映了骨髓中巨核细胞异常释放 PDGF。

巨核细胞还能促进血小板因子Ⅳ（platelet factor 4，PF4）的产生，PF4 通过抑制胶原酶的作用，以防止新形成胶原的降解。

骨髓巨核细胞通过释放多种细胞因子参与本病的发病。巨核细胞释放致病性细胞因子可能有三种途径：①巨核细胞持续释放 α 颗粒物质引起细胞因子升高；②发育异常的巨核细胞坏死，导致其内部细胞因子的释放；③巨核细胞吞噬多核细胞，导致巨核细胞死亡，引起细胞因子水平升高。实验研究发现，TPO 小鼠模型骨髓巨核细胞存在明显活跃的内吞活动，并与骨髓纤维化程度相一致。这种内吞现象并非随机性，而是选择性地通过吞噬中性粒细胞及红细胞发生，这与巨核细胞胞质内调节信号相关。中性粒细胞通过分隔膜系统被吞入巨核细胞胞质中，其表面的 P 选择素配基 -1（P-selectingly coprotein ligand-1，PsGL-1）是一种白细胞黏附的重要分子，PsGL-1 与巨核细胞中表达增高的 P 选择素相结合，导致中性粒细胞滞留于巨核细胞中。中性粒细胞释放溶解酶颗粒，导致巨核细胞损伤、坏死，溶解消散 α-颗粒，释放出 α-颗粒中的生长因子。

三、成纤维细胞

在 20 世纪 80 年代，学者们已明确骨髓成纤维细胞的增生与巨核细胞、巨核细胞前身细胞增多及巨核细胞 α 颗粒分泌来源于血小板衍生生长因子（PDGF）及转化生长因子 β 增多有关。通过对本病女性黑人杂合子患者纤维细胞 G6PD 同工酶检测，患者皮肤纤维细胞的提取物及培养生长的成纤维细胞能显示 A 及 B 两种不同 G6PD 的同工酶，因而推测本病成纤维细胞是非克隆型的增生，是继发性、反应性的。对患者骨髓成纤维细胞进行遗传学的染色体分析，也得出同样结论，有报告成纤维细胞没有发现造血细胞所出现克隆的染色体异常；但另有研究报道，患者骨髓成纤维细胞可以出现细胞遗传学异常，但这些异常与患者造血祖细胞遗传学改变并不一致，研究者认为该结果与“骨髓纤维化是一继发改变”这一观点不相矛盾。

Castro-Malaspina 等对骨髓增殖性的骨髓成纤维细胞的贴壁性、血清依赖性、接触抑制和表面标记等物理特性进行研究，发现其与正常对照组相同。Agemastsu 等报道，Allo-BMT 后的骨髓纤维组织发生分解，骨髓成纤维细胞不能移植。这些发现均支持成纤维细胞并非起源于同样的多能干细胞，它呈多克隆性，可能是一种继发的、反应性的增殖，其原发过程是造血干细胞单克隆性增殖。

四、单核 / 巨噬细胞

单核 / 巨噬细胞是转化生长因子、血小板衍生生长因子和白细胞介素 -1 致病性细胞因子的主要来源，具有潜在的促纤维蛋白形成能力。PMF 患者骨髓中单核细胞数量增加，血清 M-CSF 的水平显著升高。Rameshwar 等证实 PMF 患者的单核细胞未经刺激即分泌高水平的 TGF-β 和 IL-1，与细胞内 mRNA 升高相一致，其部分原因是由于与细胞外基质（ECM）和黏附分子（尤其 CD44）相互作用的结果。亦有研究者认为，单核 / 巨噬细胞是骨髓纤维化发生的关键，在于其细胞内含有的核因子 -κB（nuclear factor，NF-κB）具有自发激活现象。NF-κB 是多种细胞因子合成相关的转录因子，NF-κB 的激活可以引起多种细胞因子的

合成。TPO 可以诱导 SCID 小鼠发生骨髓纤维化，但不能诱导非肥胖糖尿病患 - 重度联合免疫缺陷病（nonobese diabetic-severe combined immunodeficiency disea，NOD-SCID）小鼠发生骨髓纤维化，而 NOD-SCID 小鼠存在单核细胞缺陷。由此可见，单核细胞与巨核细胞联合缺陷对于诱导骨髓纤维化逆转是必要的。

五、成骨细胞及破骨细胞

成骨细胞来源于骨髓间充质干细胞（bone marrow-derived mesenchymal stem cell，BMSC）。体外培养骨髓 BMSC，在地塞米松、β - 甘油磷酸及抗坏血酸的参与作用下，分化为成骨细胞。胰岛素样生长因子 -I、骨形成蛋白都有促进 BMSC 分化为成骨细胞的作用。

破骨细胞则是由单核细胞衍化而来，影响其分化的因素有三：①集落刺激因子 M-CSF/CSF-1 影响祖细胞的增殖、分化。②细胞核因子 κB 受体活化因子配基（receptor activatou of nuclear factor- κB ligand，RANKL）与破骨细胞表面的细胞核因子 κB 受体活化因子（receptor activatou of nuclear factor- κB，RANK）受体结合，激活核因子 NF- κB，促进破骨细胞分化并增强其活性。③骨桥蛋白（osteoprotegerin，OPG）与 RANK-RANKL 复合物结合，减弱其对破骨细胞的作用，抑制破骨细胞分化。RANKL 与 OPG 作用相反，但都由成骨 / 间质细胞合成。

MF 患者骨硬化与这两种细胞密切相关。来源于 BMSC 的成骨 / 间质细胞分泌至骨髓间质的 OPG 增多，OPG 与 RANK-RANKL 复合物相互作用，抑制破骨细胞的分化与功能。最终使成骨作用较破骨作用占优势，形成骨硬化。TPO 小鼠模型研究发现，小鼠骨髓间质 OPG 水平升高，而且 OPG 升高与小鼠骨硬化有一定相关性。

OPG 过度表达的原因尚未明确，可能与 PDGF、IL-1 及 TGF- β 1 有关。PDGF、IL-1 可以直接刺激间质细胞合成 OPG。TGF- β 家族对于骨骼重塑有双重作用，既能够促进 OPG 的表达，减少 RANKL 的合成，进而抑制破骨细胞的分化；同时，TGF- β 与 RANK、M-CSF 结合，又有促进破骨细胞分化的作用。OPG 过度表达与 TGF- β 的关系目前尚没有定论。

第二节　细胞因子的作用

细胞因子在MF过程中发挥重要作用，通过参与、介导骨髓间质反应，促进骨髓纤维组织的增生。巨核细胞、单核/巨噬细胞或组织细胞是这些致病性细胞因子的主要来源。参与其中的细胞因子有血小板衍化生长因子（PDGF）、转化生长因子-β（TGF-β）、成纤维细胞生长因子（bFGF）及血管内皮生长因子（VEGF）、巨核细胞源生长因子（MKDGF）及上皮生长因子（EGF）等，是近年来新发现的一组主要与结缔组织细胞增殖有关的所谓的小激素，主要在巨核细胞中合成，贮于血小板的α颗粒中，当巨核细胞破坏和/或血小板聚集时释放出来。其中PDGF和TGF-β研究较多，功能较明确。Kaplan发现MPD患者巨核细胞及血小板悬液能刺激成纤维细胞增殖，Lazzarino证明慢性髓细胞性白血病（chronic myelogenous leukemia，CML）患者骨髓中巨核细胞数与其MF程度成正比.进一步证明上述生长因子与MF间的联系。以下系综合文献可能参与MF发生的细胞因子。

一、血小板衍化生长因子

一般认为血小板衍化生长因子（PDGF）与MKDGF是一种物质，是对热稳定的阳离子亲水性糖蛋白，分子量约31kd。在骨髓纤维化形成的细胞因子中，血小板衍化生长因子（PDGF）最为重要。PDGF主要在巨核细胞中合成，巨噬细胞、凝血因子活化的血管内皮细胞、部分肿瘤细胞、活化的成纤维细胞、受损伤的平滑肌细胞也合成分泌PDGF。生理情况下，PDGF储存于血小板α颗粒中，当血小板与凝血酶、胶原、二磷酸腺苷（adenosine diphosphate，ADP）等接触激活时便聚集、脱颗粒，PDGF释放入血，一方面非特异地与一些基质成分如酸性黏多糖结合，提高PDGF局部作用的浓度，延长其促有丝分裂活性；另一方面，血浆中存在许多PDGF结合蛋白如α2巨球蛋白，与PDGF结合形成PDGF-蛋白复合物，抑制PDGF与其相应受体的结合。PDGF-蛋白复合物可避免PDGF被迅速降解，并有利于其清除。血小板内PDGF浓度增高的原因还不清

楚，但部分患者存在 PDGF 合成增加。

PDGF 能促进成纤维细胞的分裂和增殖。PDGF 的释放能使骨髓中巨噬细胞数目增加，自然杀伤细胞活性降低。这种细胞因子在很低浓度即能刺激人成纤维细胞的代谢和增殖，其机理可能是增加成纤维细胞内的 Ca^{++} 浓度，参与三磷酸肌醇的形成。PDGF 有致有丝分裂的活性，是血清中主要的促细胞分裂剂，能刺激间叶组织来源的成纤维细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞，通过与其表面的 PDGF 受体结合发生多种细胞生物学效应。在 MF 中，PDGF 刺激成纤维细胞合成生长介质 C，这种因子的合成对 PDGF 诱发的成纤维细胞有丝分裂是必需的，PDGF 与其相应的受体结合后，通过一系列信号传导途径使 G0/G1 期细胞进入 S 期，合成 DNA，然后进入 G2 期，发生有丝分裂，从而使成纤维细胞进入细胞周期及刺激其增殖，分泌胶原蛋白。PDGF 还可诱导成纤维细胞自分泌 IL-1 及促胰岛素样生长因子（IGF）受体 mRNA 的表达。

PDGF 可诱导 ECM 成分的合成，成纤维细胞经 PDGF 刺激可合成胶原蛋白、FN、PG 等 ECM 成分。目前，对 PDGF 在胶原合成作用的观点尚不一致。有的研究结果表明，PDGF-AA 和 PDGF-BB 下调人成纤维细胞Ⅰ型前胶原和Ⅲ型前胶原的 mRNA 表达水平及胶原的合成，并存在剂量反应关系；PDGF-AB 对胶原合成的作用不稳定，在低浓度时可上调Ⅰ型前胶原和Ⅲ型前胶原的 mRNA 表达，高浓度时则正好相反。另有研究显示，PDGF-AA 和 PDGF-BB 对人成纤维细胞Ⅰ型前胶原和Ⅱ型前胶原基因的表达无稳定作用，但可上调间质胶原酶基因的表达。

二、转化生长因子－β

转化生长因子-β（TGF-β）是一个含 30 种以上蛋白成分的庞大家族，在 TGF-β 超家族的 TGF-β 亚家族中，与 MF 发生、发展最为密切相关的是 TGF-β1，一种 25kD 的多肽，主要由巨核细胞合成，由多种细胞系分泌产生，但主要由单核细胞-巨噬细胞系统和巨核细胞-血小板系统分泌产生。研究表明，单核细胞-巨噬细胞系统在 TPO 诱导的骨髓纤维化中不起关键作用，有证据支持巨核细胞-血小板系统在骨髓纤维化发生中的关键作用。TPO 与骨髓巨核细胞

的 TPO 受体结合，刺激巨核细胞合成 TGF-β，以较高浓度储存在血小板 α 颗粒中，并在损伤部位以脱颗粒形式释放。TGF-β 也可在内皮细胞及巨噬细胞中合成，聚集的 ECM 蛋白和单核 / 巨噬细胞表达的黏附分子间相互作用可促进巨噬细胞的分泌。

TGF-β 表达或活化可能是导致骨髓纤维化的主要因素，Le Bousse-Kerdiles 等发现伴有髓样化生的 MF 患者骨髓中 TGF-β 水平均升高；另有报告 PMF 患者血小板内 TGF-β 增高，外周血单核细胞内 TGF-β 的表达也增高。TGF-β 表达的调节发生在转录和转录后水平，通过多克隆抗 TGF-β 抗体进行检测发现，高表达的 TGF-β 位于一群形态异质且 GPI b/ Ⅱ a 阳性的细胞上。

TGF-β 是促成纤维细胞的分裂因子，亦能通过调节 EGF 与 PDGF 二种因子的活性，协同作用刺激成纤维细胞增殖。通过促进成纤维细胞等间质产生细胞葡萄糖、氯基酸的转运和糖酵解等代谢过程，导致胶原蛋白、非胶原糖蛋白、蛋白多糖等 ECM 产生增加，是骨髓纤维化形成的物质基础，亦与骨硬化、无效造血相关。

纤维化的形成是 ECM 产生、降解失衡所致。在 TGF-β 对细胞外基质的作用的研究中发现，TGF-β 能使间质细胞增殖，能提高编码 FN、胶原蛋白Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ和 tenascin 基因的表达，因此能调节细胞外基质蛋白的合成。TGF-β 通过下调胶原酶、透明质酸酶、弹性蛋白酶、纤溶酶原激活物及其他涉及基质降解的蛋白酶的合成，上调纤溶酶原激活物抑制剂及金属蛋白酶组织抑制剂（tissue inhibitor of metalloproteinase，TIMPs），这两种物质均能抑制基质降解，诱导成纤维细胞等多种细胞合成和分泌细胞外基质蛋白并减少、抑制其降解，从而加重 ECM 的沉积。TGF-β 除对 ECM 基因的直接作用外，还通过对其他细胞因子的影响，如覆盖抑制胶原产生的细胞因子 TNF-α 在胶原等基因上的反应元件、上调强效细胞有丝分裂原性细胞因子 PDGF 受体在成纤维细胞的表达，间接促进成纤维细胞的增殖，增加成纤维细胞的数量，使 ECM 基因表达得到进一步强化。TGF-β 一方面促进 ECM 基因激活转录并高表达，另一方面还通过抑制金属蛋白酶（metalloprotease，MMPs）和促进 TIMPs，减少异常合成的 ECM 降解，从而加重 ECM 的沉积。研究表明，在纤维化形成过程中，TGF-β、TIMP-1、I

型胶原表达先后升高。进一步研究 TGF-β 抑制 MMPs 基因表达的机制，在兔 MMP-1 基因上游 -249bp、鼠 MMP-3 基因上游 -709bp 外鉴定发现了一个 TGF-β 抑制性反应元件（TIE），在分子水平进一步证实 TGF-β 对 MMPs、TIMPs 调节作用机制及其在骨髓纤维化中的作用。所以，TGF-β 是 PMF 胶原蛋白沉积的主要调节因子。

三、碱性成纤维细胞生长因子

碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）是分子量约为 16kD 的碱性蛋白，是肝素结合生长因子，无论在体内还是在体外，对许多种类的细胞来说是有丝分裂原，且具有促进血管生成作用。主要控制源于中胚层和神经外胚层细胞的增殖、分化及其他多种细胞功能活动，并具有显著的提高结缔组织及血管形成能力。

bFGF 骨髓纤维化患者外周血中的巨核细胞和血小板中高度表达。它是骨髓基质细胞的分裂源，是一种促细胞分裂剂，也是新生血管形成的强诱导物，并可部分通过修饰巨核细胞 - 基质细胞的相互作用而影响巨核细胞的生成。可直接促进骨髓成纤维细胞增殖，引起骨髓纤维化，同时对血管内皮细胞有增殖促进作用，故可促进血管生成，另外还与骨硬化有关。PMF 患者外周血巨核细胞、血小板内含有高水平的 bFGF 活性，进展期时巨核细胞、血小板和血清中亦明显升高，可能系由增生不良或坏死的巨核细胞漏出所致。慢性骨髓增殖性疾病的患者 bFGF 的分泌亦轻度升高。对产生胶原的成骨细胞 MC3T3G 细胞研究发现，bFGF 通过抑基因启动转录活性，抑制胶原全成并同时下调 α1（Ⅰ）型前胶原 mRNA 水平。进一步定们研究发现，在 α1（Ⅰ）型前胶原基因 -2. 3--3. 6kb 的启动序列中包含有 bFGF 作用的特异性反应元件。FGF 下调成骨细胞中 I 型胶原基因的转录是通过细胞信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）信号途径来实现的。通过目前研究结果，可以明确的是，FGF 在纤维化中所发挥的作用主要是通过影响胶原产生细胞的增殖活动及细胞中胶原合成与代谢的变化来实现。

四、表皮生长因子

表皮生长因子（EGF）是耐热、不能透析的单肽链，分子量为 6045Kd，由

53 个氨基酸组成。EGF 是强有丝分裂原，能刺激培养细胞及活体动物体内细胞的增殖、分化。通过促进培养细胞小分子物质（如 K^+、葡萄糖）的输送作用，促进糖分解和乳酸增加，促进 DNA、RNA、蛋白质合成，从而使细胞增殖。

在骨髓 EGF 存在于血小板的 α 颗粒中，对大部分胶原产生细胞具有有丝分裂作用，为骨髓纤维化基质组织的生长因子。EGF 与 PDGF 一样对克隆形成及传代培养的成纤维细胞有致有丝分裂活性，只是作用稍弱，但在 PDGF 存在的情况下，是成纤维细胞的一种强的促细胞分裂剂，二者协同作用能明显增强成纤维细胞生长增殖及克隆形成，导致骨髓增殖紊乱，引发骨髓纤维化。细胞腱蛋白（Tenascin）内含有类似 EGF 的重复片段，所以它本身可能含有促进生长的成分。

EGF 对胶原及其他 ECM 的作用存在异议。有人在骨髓纤维化研究中发现，EGF 对骨髓成纤维细胞 I 型和Ⅲ型前胶原的合成并无影响，同时对 FN 的合成也无作用。但这一领域中仍有相反的研究报道，有关 EGF 对胶原的影响尚需进一步研究。

五、白细胞介素 -1

白细胞介素 -1（interleukins-1，IL-1）可由多种细胞合成和分泌，如单核细胞、巨噬细胞是 IL-1 的主要来源，成纤维细胞、白血病细胞、多形核白细胞、表皮细胞、自然杀伤细胞（cell natural killer cell，NK 细胞）、B 细胞、内皮细胞、脑胶质星状细胞、肾小球系膜细胞、滑膜衬里细胞、平滑肌细胞、上皮细胞、胎盘细胞等在某些条件下均可分泌 IL-1。许多因素可以直接影响单核 / 巨噬细胞 IL-1 的分泌：细胞因子如巨噬细胞活化因子（macrophage activ ating factor，MAF）、集落刺激因子（CSF）、IFN-α、IFN-γ 对 IL-1 产生具有增强作用；脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）、纯蛋白衍生物（purified protein deriv ative，PPD）、卡介苗（bacille calmette-guerin，BCG）和李斯特菌、葡萄球菌、链球菌外毒素、活病毒等也是 IL-1 产生的刺激剂；蛋白激酶 C（protein kinase，PKC）的激活剂佛波豆蔻乙酯（phorbol myristate acetate，PMA）及钙离子载体（calcium ionophore）如 A23187 均具有强烈的刺激作用；皮质类固醇和前列腺素则对 IL-1 产生有抑制作用。另外聚集的 ECM 蛋白和单核 / 巨噬细胞表达的黏附

分子间相互作用可促进巨噬细胞的分泌 IL-1。

IL-1 是一种促成纤维细胞分裂因子，能产生 ECM 蛋白。IL-1 还能诱导单核细胞产生 TGF-β，上调黏附分子的表达。IL-1 和 TGF-β 都能诱导 CD44 在成纤维细胞上表达，促进成纤维细胞增殖。而 ECM 蛋白和黏附分子在骨髓纤维化发病机理中起一定的作用。

IL-1 能刺激骨髓多能造血干细胞增殖，目前认为骨髓纤维化是骨髓多能干细胞异常克隆增殖性疾病。IL-1 刺激造血细胞和成纤维细胞产生 CSF，增加造血细胞 CFS 受体的数量，并协同 IL-3、IL-6、G-CSF、M-CSF、GM-CSF、SCF 等因子刺激造血功能，对粒 - 单核系祖细胞和巨核系祖细胞均有刺激作用。此外，IL-1 可刺激干细胞产生 SCF，IL-1 本身可作用于早期干细胞，激活干细胞从 G0 期进入增殖周期。

六、血小板生长因子

血小板生长因子（TPO），即促血小板生成素，其主要生理作用是刺激巨核细胞前体细胞的增殖和分化。在 MF 中巨核细胞异常增殖，学者们注意到 TPO 可能发挥很重要作用，以后的动物实验和临床应用证实，体内应用促血小板生成素（TPO）可致骨髓纤维化或骨硬化。TPO 可以作用于多能造血干细胞，对多系血细胞发生作用，因此 PTO 受体（Mpl）及其受体后的信号传导异常可能参与 MF 的发病过程。利用转基因技术，小鼠骨髓细胞高度表达 TPO 使巨核细胞和血小板增多，产生了类似 MF 的综合征，表现为 MF、骨髓硬化、髓外造血和循环前体细胞增多，同时血清中 PDGF 和 TGF-β 较正常小鼠高 2~3 倍。移植正常骨髓后，造血恢复正常，症状消失。有人将此技术应用于肝脏，巨核细胞和血小板虽亦增高，但未产生纤维化表现，故推测 TPO 可能通过自分泌发挥作用。进一步研究证实，多种细胞因子，包括 TGF-β、PDGF、bFGF、IL-1 等参与 TPO 诱导的骨髓纤维化和骨硬化，而 TGF-β1 发挥着枢杻作用。

我国沈建良等用改良 Dexter 培养法，在无巨核细胞存在的条件下，进行体外不同浓度 TPO 作用下的基质细胞培养，发现纤维连接素和层粘素表达增加，说明 TPO 可直接刺激骨髓基质细胞产生细胞外基质，TPO 作用后基质细

胞内 III 型前胶原蛋白合成和Ⅳ型胶原表达增加，证明 TPO 能直接刺激骨髓基质细胞胶原合成和分泌。从而证实，TPO 除通过巨核细胞系统产生的细胞因子作用于基质细胞外，也能直接刺激基质细胞产生细胞外基质和胶原，促进纤维形成。

七、血小板第Ⅳ因子

血小板第Ⅳ因子（PF4）亦存在于巨核细胞中，PF4 从巨核细胞释放出来。Hici-Horper 证实 PF4 可抑制成纤维细胞胶原酶的活性，减少已形成的胶原降解，促使骨髓纤维化的发生。

八、钙调节蛋白

钙调节蛋白（calmodulin）是一种细胞外的生长因子，对人类白血病细胞、内皮细胞等各种细胞均有作用。PMF 患者尿中钙调节蛋白明显增高。细胞外的钙调节蛋白可以在体外调节正常人的成纤维细胞的增殖，且不与已知的成纤维细胞的生长因子 PDGF、EGF 和 bFGF 相互作用，因此认为，钙调节蛋白的异常释放可能来自巨核细胞和 / 或血小板。

九、干细胞因子

有实验发现 PMF 患者外周循环中 SCF 受体 c-Kit 表达升高，并有点突变，可能与髓系细胞对 SCF 敏感和恶性克隆形成有关。c-Kit 是 145kD 的糖蛋白，由胞外区、跨膜区和具酷氨酸酶活性的胞内区组成。已报道 2 例 PMF 患者的 c-Kit 胞外区第 52 号密码子发生点突变，突变导致 SCF 与 c-Kit 的结合更加稳定，增强了 c-Kit 酷氨酸激酶活性。

十、CD44

CD44 是分布极为广泛的细胞表面的整合膜蛋白，广泛存在于免疫系统的 T/B 淋巴细胞、巨噬细胞、粒细胞、单核细胞、红细胞、上皮细胞、成纤维细胞、神经胶质细胞等不同细胞的表面。血细胞 CD44 分子为 CD44s，是单链跨膜糖蛋

白，具有黏附功能，是一种黏附分子，可与透明质酸酶（HA）、胶原蛋白、层粘连蛋白（LN）、纤维连接蛋白（FN）等ECM结合。CD44在骨髓纤维化的单核细胞中高表达，可以进一步提高单核细胞的活化状态，诱导循环中单核细胞分泌TGF-β、IL-1和TNF等细胞因子，参与MF的的形成。

十一、肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子-α（TNF-α）是一种单核因子，主要由激活的单核细胞和巨噬细胞产生，脂多糖是较强的刺激剂。IFN-γ、M-CSF、MAF对单核/巨噬细胞的生TNF-α有刺激作用，而前列腺素E（prostaglandin E，PGE）则有抑制作用。有研究证实TNF-α还可从其他克隆性造血细胞中释放，在骨髓纤维化的外周血及骨髓中的水平均升高，与无效造血相关，可刺激成纤维细胞增殖和促进ECM的合成，但其作用并非单一。其机制为：TNF-α可促进间质细胞增殖分化，并可通过与其他细胞因子的作用，在某种程度上直接或间接促进ECM的合成；在单细胞水平直接具有明确的抑制胶原基因转录激活的作用，并且在胶原基因启动调控序列上存在明确的TaRE。因此，TNF-α在纤维化形成中的作用是复合作用，早期以促进成纤维细胞激活、增殖为特征，从而具有重要的纤维化协同始动作用；中、后期则表现为一定的抑制胶原合成作用，具有一定的抗纤维化特征。

十二、其他细胞因子

发生继发性骨髓纤维化的患者如急性白血病（acute leukemia，AL），骨髓中的巨核细胞数并不增多。Burstein也证实仅半数MF患者PDGF水平增高。可见可能还有其他细胞因子或介质参与MF的发生。有人认为VEGF可以促进血管生成，可能参与骨髓纤维化的形成。一些研究发现，豚鼠的巨噬细胞能释放一种刺激成纤维细胞增殖的非透析热稳定因子。经特异性抗原致敏的豚鼠的T淋巴细胞可释出一种引起成纤维细胞合成DNA及胶原的物质。由PHA处理的人外周血的单核细胞的上清液可提高人胚胎肺成纤维细胞的胶原积累。说明与巨核细胞无关的其他细胞亦可释放类似生长因子致MF发生。

第三节　骨髓基质的成分与作用

细胞外基质（ECM）成分合成和降解的失衡，使ECM在骨髓中绝对量增加，ECM的异常沉积是骨髓纤维化机制的最终结局。用免疫组化的方法发现，基质由原胶原蛋白Ⅲ和基底膜物质（Ⅳ型胶原蛋白和层素）组成。PMF时，骨髓基质特点是胶原蛋白总量增加，早期以可溶性的胶原蛋白为主，晚期以聚合蛋白为主。双标记免疫电镜证实Ⅴ型胶原常存于Ⅰ、Ⅲ型胶原核心部，其含量甚微，但与纤维化过程的启动机制有关。在对胶原蛋白代谢的研究中发现，骨髓基质成分的改变也反映在血循环中，血清中原胶原蛋白Ⅲ的氨基末端前肽（PⅢNP）和胶原蛋白Ⅳ的7s片段明显增高，说明胶原蛋白Ⅳ的合成增加，反映了骨髓纤维化的水平。另外最近发现一种独特的细胞外基质蛋白—胶原蛋白Ⅵ，它广泛分布于大多数的间质结缔组织中，形成一个微纤维网络，连接胶原蛋白Ⅰ和/或胶原蛋白Ⅱ。

晚期表现为骨髓中纤维连接蛋白（FN）、外连接蛋白和tenascin分布增加。正常骨髓中，FN仅出现在巨核细胞和血管壁上。胶原蛋白Ⅳ和层素是基底膜的主要成分。在正常骨髓中，它们连续分布在动脉壁的基底膜，间隔分布在窦状隙基质。纤维化的骨髓基质中由于新的血管形成和内皮细胞增殖，这两种蛋白可连续分布于窦状隙，这种改变妨碍了造血细胞在骨髓中的移动，使幼稚细胞能从骨髓—血液屏障穿过进入血循环中。

纤维化时，ECM不仅含量丰富，发生变化的ECM环境更是对于其间的细胞功能有着重要的调节作用。许多ECM分子通过特异性受体，将各种生物学信号传入细胞内。ECM信号的存在可以上调或下调由生长因子诱发的经典信号传导。来自ECM的信号与经典信号通路会合，共同调节细胞对不同刺激的反应。另外，某些细胞因子可以与ECM结合，并将ECM作为细胞外信号的存储、释放位点。总之，细胞可以通过特定的ECM沉积或降解，并结合经典介质的分泌来调节自身或相邻细胞的外环境，这种相互影响导致一系列相互作用和不同级别的反馈调节，从而控制特定组织中效应细胞的增殖和生物合成的方式。ECM在骨髓纤维

化中的功能、受体及信号传导通路方面尚需进一步研究明确。

第四节 其他骨髓因素对骨髓纤维化的影响

造血干细胞、骨髓间充质干细胞（BMSC）、骨髓微环境间相互作用，形成复杂的”效应网络”，在此网络的影响下，间质起源的骨髓纤维细胞、内皮细胞生成增多，成骨作用处于优势；局部骨髓间质中，细胞因子生成增多、细胞间及细胞 - 基质间的黏附分子和受体表达升高。这些骨髓微环境的改变与骨髓 BMSC 密切相关。骨髓 BMSC 参与间质微环境的形成，维持间质微环境的细胞间信息传递功能，影响间质及非间质细胞的生长发育。PMF 的发病机理需要重新审视。

一、间充质干细胞

骨髓间充质干细胞（BMSC），既往称为骨髓基质成纤维细胞，是一类起源于中胚层的成体干细胞，具有自我更新及多向分化潜能，可分化为多种间质组织，如骨骼、软骨、脂肪、骨髓造血组织等。骨髓 BMSC 的迁移、定植、增殖与分化，需要从外界获取信息。其分化方向取决于所在的微环境。这里的”微环境”不仅包括骨髓微环境，还包括局部间质组织微环境。PMF 患者骨髓微环境改变有：间质细胞增多及发育异常的巨核细胞聚集、细胞外基质蛋白增加，血管生成增加，窦状隙扩张伴血管内造血，骨硬化等。这种改变呈片状分布，不同患者或同一患者不同部位骨髓改变有所不同。局部间质组织微环境涉及多种因素：骨髓基质蛋白，细胞间、细胞与基质间接触，局部细胞、生长因子浓度及受体表达情况等。AMM 患者骨髓成纤维细胞是否由骨髓 BMSC 分化而来，目前尚未明确。但研究发现骨髓微环境、BMSC 及造血干细胞间存在极其微妙的关系，这可能与 PMF 发病有关。

骨髓 BMSC 能够分泌造血及非造血生长因子、白介素、趋化因子、黏附分子及细胞外基质，如：GM-CSF、IL-6、整合素 αVβ3、胶原蛋白、层粘连蛋白等，并表达细胞及生长因子受体，如：IL-6R、TGFβR、bFGFR、PDGFR、EDFR 等。由此可见，骨髓 BMSC 参与间质微环境的形成，影响骨髓间充质干

细胞及造血干细胞的增殖与分化。如：骨髓 BMSC 通过 CD44 与细胞外基质相应受体结合，促进其分化为成骨细胞。巨核细胞通过黏附分子 C-Kit、Leu8、LFA-T 及整合素受体。α3β3 和 α5β5 等接触成纤维细胞，促进成纤维细胞增生。PMF 患者骨髓间质细胞增多、细胞外基质蛋白增加、骨髓内多种生长因子表达升高、血管生成增加及骨硬化。这些可能与骨髓 BMSC 相关。

二、基质金属蛋白酶和金属蛋白酶组织抑制剂

ECM 蛋白与其他类型的蛋白一样，同时存在合成与降解过程。ECM 蛋白翻译以后的修饰加工过程，以及蛋白质的降解过程，都是由酶来催化，这些蛋白酶类属于锌内肽酶（zine endopeptidase），因而称之为基质金属蛋白酶（MMPs）。迄今为止，至少已发现了 18 种 MMPs（近来亦有认为 25 种，尚无定论）。根据它们降解的底物及功能不同，主要可归为五类：第一类是间质胶原酶类，可降解间质胶原（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型胶原）；第二类为Ⅳ型胶原酶 / 明胶酶类；可降解基底膜（Ⅳ型）胶原和变性的间质胶原（明胶）；第三类为基质分解素类，可降解蛋白多糖、层粘连蛋白、纤维连接蛋白和Ⅳ型胶原；第四类为膜型基质金属蛋白酶类，其主要功能是参与 72kD Ⅳ型胶原酶 / 明胶酶的活化；第五类是金属弹力酶，如基质裂解因子（matrilysin）和巨噬细胞金属弹力酶等，可降解弹力纤维。MMPs 能降解髓外基质的纤维蛋白成分，金属蛋白酶组织抑制剂（TIMPs）是 MMPs 的抑制剂，抑制后者对基质纤维蛋白的降解。TIMPs/MMPs 活性的动态平衡控制纤维蛋白的形成和降解，因此 MF 与 TIMPs/MMPs 关系密切。实验表明，骨髓中前体造血细胞、髓系细胞（幼红细胞、巨核细胞）、基质细胞均能表达 TIMPs 和 MMPs，特别是 MMP-1、MMP-2 及其抑制剂 TIMP-1、TIMP-1，TIMPs/MMPs 表达失衡在 MF 形成过程中发挥重要作用。

三、血管生成

PMF 患者的骨髓病理显示，其骨髓微血管密度较真性红细胞增多症、原发性血小板增多症及正常人增高，临床试验发现抗血管药物沙利度胺治疗 PMF 取得一定疗效，说明血管生成在 PMF 发病中占有重要地位。促血管生成因子促使

血管生成，这些因子包括直接血管生成因子、间接血管生成因子和整合素，其中属于直接血管生成因子的 VEGF 作用最为突出。造血祖细胞合成 VEGF、bFGF 等细胞因子直接促进内皮细胞增生，新血管形成。VEGF 不仅可以直接促进祖细胞增殖，而且通过增加内皮细胞 G/GM-CSF 等因子或促进骨髓基质的合成间接影响骨髓造血。

第五节　免疫异常介导纤维组织增生

许多发生 MF 的患者存在免疫异常，在这部分患者血清中可检出各种自身抗体，如抗核抗体、抗平滑肌抗体、类风湿因子、抗心磷脂抗体、抗基质蛋白抗体；Coombs 试验阳性，出现狼疮样抗凝物，循环免疫复合物（circulating immune complexes，CIC）、补体活性及免疫球蛋白增高。在 PMF 的早期，骨髓增殖就可能伴有免疫激活，骨髓淋巴细胞明显增加，临床上已发现部分 PMF 患者的骨髓中浆细胞样淋巴细胞增多。临床观察部分 PMF 患者对糖类皮质激素类免疫抑制剂治疗有一定疗效，更说明了这一观点。亦可见到少数系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎及硬皮病等免疫系统疾病合并 MF 的报告。Rondean 测定了 67 例 PMF 及 56 例 PV 患者，发现 75% 的 PMF 及 32% 的 PV 患者存在上述免疫异常。MPD 患者发生 MF 者循环和 / 或细胞内免疫复合物亦升高。

免疫异常在 PMF 发病机理中的作用仍不明确。有关 CIC 在 MF 免疫异常机制中的作用有了一些研究。有人认为免疫复合物可通过 Fc 受体与血小板结合，促使其释放 PDGF 等细胞因子，导致纤维组织增生。也有人认为免疫复合物是通过降低血纤维结合蛋白水平间接激活血小板的，因纤维结合蛋白能抑制血小板的激活。或许 CIC 仅反映了由于髓外化生引起的单核 - 吞噬细胞系统清除功能受到损伤。也有人认为，CIC 升高反映了自身免疫性骨髓损害。故考虑部分 PMF 为与克隆性造血干细胞疾病无关的另一种免疫异常疾病，称为自身免疫性骨髓纤维化。

有人从另一方面阐述了骨髓纤维化免疫机制，主要表现为骨髓细胞外基质、细胞因子及黏附因子表达升高，其中细胞外基质与黏附分子的相互作用占有重

要地位。PMF 患者免疫异常还可表现为单核细胞的过度激活。细胞外基质蛋白与其相应的配体 - 单核细胞表面的黏附分子结合，从而激活单核细胞。单核细胞的激活触发细胞核内 NF-κB 活化、移位，增加 IL-1 的合成，后者进一步促进 TGF-β 的自分泌和 / 或旁分泌，导致骨髓纤维化。在这条通路中，TGF-β 水平升高不能抑制 IL-1 的合成，说明 PMF 患者存在反馈机制异常而不能维持正常造血。同时，IL-1 与 TGF-β 对单核细胞最初的黏附与激活有促进作用。IL-1 可以调节 NF-κB 核内分布使其在细胞核中保持一定的浓度，通过增加脂多糖的合成促进 NF-κB 的激活。由此看来，单核细胞、IL-1 及 TGF-β 间可能存在自动促进机制。

第六节　维生素 D 与骨髓纤维化的关系

1984 年 McCarthy 等发现 1，25 羟维生素 D_3（1，25（OH）$_2$VitD$_3$）在体外能抑制人巨核细胞增殖，诱导正常人和 CML 病人的粒细抱向单核及巨噬细胞分化、成熟。因巨核细胞能促进胶原形成，单核细胞具溶解胶原的作用，故 1，25（OH）$_2$VitD$_3$ 可间接调节胶原形成，促进胶原降解。许多影响 VitD 代谢的疾病如肾性骨营养不良，VitD 缺乏、甲状旁腺功能低下等可发生 MF 证明 VitD 与 MF 确有联系。临床上已有用 VitD 成功治疗 MF 的报道。

临床及实验研究亦有证实甲状旁腺激素的代谢产物能调节骨髓内胶原的沉积。因而当甲状旁腺激素功能紊乱时，也可导致骨髓纤维化。

第七节　基因突变与骨髓纤维化的关系

一、JAK2V617F 突变

近年来国际上多个研究小组证实，MPD 患者具有新的分子遗传学异常即酪氨酸激酶获得性 JAK2V617F 突变，研究认为，该点突变是 BCR/ABL 阴性 MPD 的主要分子致病机制和诊断标志。该突变发生于造血干 / 祖细胞阶段，携带突变

的造血干/祖细胞获得生存优势，而进一步分化发育，且可以通过外周血检测该突变的存在。JAK2V617F 突变所致 PMF 机制可能与该突变基因所编码的一种胞内酪氨酸蛋白激酶有关。该蛋白通过 JAK-STAT 途径进行胞内信号的转导，蛋白质酪氨酸激酶磷酸化是生长刺激因子信号转导中的关键步骤，EPO、GM-CSF、G-CSF 和 TPO 等受体缺乏胞质段的酪氨酸激酶结构域，它们的信号转导需要通过 JAK/STAT 信号传导系统。JAK2 作为胞质酪氨酸激酶，在多种造血生长因子受体信号转导过程中发挥关键作用。受体的信号转导起始于 JAK，受体结合后 JAK 活化并进一步激活 STAT，促进生长增殖相关基因转录和翻译，上调表达，最终促进或调节细胞的增殖，影响骨髓正常造血。另有研究证实，携带该突变的细胞还可通过 BCL-XL、红细胞生成素受体基因（PRV1）、EPO、TPO、GM-CSF、IL-3 等多种细胞因子的信号转导，促进或调节细胞的增殖。亦有研究证实在红细胞系和巨核细胞系的增殖、分化中，原癌基因独立生长因子（Gfi1）与 JAK2 发挥了协同刺激作用。国内李伟达等采用外周血单个核细胞提取基因组 DNA 为检测样本，应用等位基因特异性聚合酶链反应（allele specific polymerase chain reaction，AS-PCR）技术对 12 例患者的 JAK2V617F 突变进行了检测，结果经测序鉴定，其阳性率为 50%。徐媛媛采用实时反转录聚合酶链反应（real time polymerase chain reaction，RT-PCR）检测 70 例典型 MPD 病人 BCR/ABL 融合基因，用 AS-PCR 检测样本 JAK2V617F 点突变，对有突变的病例进行测序验证。结果慢性髓系白血病（CML）病人 BCR/ABL 融合基因均为阳性，JAK2V617F 突变为阴性；余 BCR/ABL 融合基因均为阴性，JAK2V617F 阳性率在 PMF 病人为 50%。均与国外报道的 35%~57% 一致。

最近研究发现 46/1 这种 JAK2 的单体型易发生突变，且当该突变发生在 46/1 单倍体上时，患者异常细胞更易发生纯合性突变。国外报道正常白种人中 46/1 单体型约占 50%。国内一项研究探索 46/1 单体型在 1397 例 MPN 患者和裕固族、藏族及汉族人群中分布及其同 JAK2V617F 突变的关系，发现 JAK2 阳性的 MPN 病人中 46/1 单体型占 64. 64，远高于 JAK2 阴性组以及裕固族、藏族、汉族人群。JAK2 阳性 MPN 病人中 JAK2 突变大多发生在 46/1C 单体型上，JAK2（+）纯合子中 72. 09% 的有 46/1C，且 JAK2 发生在 46/1C 上的占 93. 55%，JAK2（+）

杂合子中 63. 21% 的有 46/Lc，JAK2 发生在 46/1C 上的占 80. 33%，纯合子中 46/1C 比例高于杂合子，纯合子中发生在 46/1C 上 JAK2 突变高于杂合子。

二、原癌基因独立生长因子

原癌基因独立生长因子（growth factor independence-1，Gfi1）基因定位于人染色体 1p22，是一种 T 淋巴细胞特异的转录因子，主要在胸腺和骨髓中表达，在造血组织中主要表达于造血干细胞、中性粒细胞、早期 B 和 T 淋巴细胞。近年一些研究在急性髓细胞白血病、CML 患者中发现了它的异常表达，因此 Gfi1 在髓系细胞的发生中亦发挥重要的作用。Gfi1 突变可以引起严重的先天性中性粒细胞减少症，其在 T 细胞增殖、转化及肿瘤发生中亦发挥重要作用。目前，对 Gfi1 研究多集中在血液系统疾病的淋巴瘤、粒细胞减少和维持造血干细胞自我更新功能等方面，但与 MF 的关系少有报道。MF 患者的骨髓或者血细胞在体外培养时可以产生非生长因子依赖性的克隆，而 Gfi1 在促进骨髓祖细胞、干细胞获得自我更新潜能并促进 T 细胞株、Th2 细胞株过度增殖中有重要的作用。MF 存在 MPD 特有的 Janus 蛋白酪氨酸激酶（Janus protein tyrosine kinase，JAK2）突变，JAK2 只有在造血细胞生长因子信号刺激的情况下才使造血细胞增殖、分化，而 Gfi1 与 JAK2 的协同刺激作用已经在红细胞系和巨核细胞系中得到证实。国内张晓梅等对 74 例 MPD 患者和 22 例骨髓捐献的健康志愿者样本进行 Gfi1 表达的 RT-PCR 检测，50% 的 PMF 患者 Gfi1 表达为阳性，而健康人均未检出 Gfi1 表达。Gfi1 水平增高影响患者的预后，Gfi1 阳性表达者，预后较差，认为 Gfi1 可作为判断 MPD 预后的重要指标，尚需进一步深入研究。

第八节　骨髓纤维化的形成过程

目前，MF 发病机制尚未完全或清楚阐明。但经过国内外学者的大量实验与临床研究，目前已经认识到，MF 的形成涉及造血干细胞、细胞因子、骨髓基质及骨髓微环境之间的相互作用。原发性骨髓纤维化是患者的骨髓多能造血干细胞、骨髓巨核细胞前身细胞及巨核细胞受未能辨明一或多个因素反复刺激而发生

单克隆或肿瘤样增生，继而再通过各种细胞因子的作用引起间质干细胞、骨髓纤维细胞组织进一步反应性、广泛性增生的一组慢性骨髓增生性疾病。

巨核细胞在骨髓内大量聚集，在各种因素作用下死亡或坏死，导致其内容物如 PDGF、TGF-β、ECF 和 bFGF 等细胞因子异常释放。这些细胞因子为促细胞分裂剂，致使成纤维细胞增生，同时 TIMPs/MMPs 的表达失衡，导致胶原生成增多，分裂减少。巨核细胞除能促进纤维组织增生外，还能促进血小板因子Ⅳ的产生，血小板因子Ⅳ通过抑制胶原酶的作用，以防止新形成胶原的降解，造成胶原蛋白在骨髓中生成与分解间的不平衡。增多的胶原纤维组织与巨核细胞、血小板接触后导致血小板聚集、脱粒，并释放 PDGF、TGF-β、ECF 和 bFGF 等细胞因子。释放的细胞因子进一步刺激成纤维细胞分裂并分泌胶原，如此循环作用，使胶原蛋白在骨髓基质中过度积聚，形成骨髓纤维化。

有人发现，骨髓增殖性疾病的患者骨髓中的成纤维细胞对各种促分裂剂的敏感性增高，进一步增强了骨髓中成纤维细胞的增殖。

第九节　活性氧与骨髓纤维化的关系

活性氧（reactive oxygen species，ROS）在组织器官纤维化中的作用越来越受到人们关注，与其相关的病理作用主要包括：①ROS 引起细胞的损伤与凋亡。ROS 具有强氧化效应，可使细胞脂质大量过氧化而致生物膜损害，同时氧化细胞中的某些蛋白质和酶类，引起细胞的大量损伤和凋亡。此外，ROS 所导致的氧化应激可诱导 DNA 损伤，增加 Bax/Bcl2 介导的凋亡，还可触发多种信号转导途径如：P38 促分裂原活化蛋白激酶（P38 mitogen-activated protein kinase，P38MAPK）、P53 等，促进凋亡等反应，而组织细胞的大量损伤，可诱导组织慢性炎症反应，促进纤维增生。②ROS 可调节成纤维细胞的增殖和细胞外基质的分泌。TGF-β 和 PGF 可通过 ROS 介导的 Smad2/3 磷酸化作用诱导成纤维细胞的增殖和细胞外基质的分泌，从而诱导组织的纤维化。③ROS 可刺激多种致纤维化因子的作用。如 ROS 介导细胞内信号途径促进成纤维化因子 TGF-β 的产生，而 TGF-β 可促进纤维化的发生与发展。

一些研究结果显示，在巨核细胞发育过程中，ROS 增多可促使其增生与分化，因此，ROS 在巨核细胞的发育过程中起着不可或缺的作用。虽然目前尚无 ROS 对巨核细胞代谢紊乱作用的相关报道，但是 ROS 诱导的氧化应激参与了很多骨髓衰竭性疾病如骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome，MDS）和 MF 等。有研究表明，在 PMF 患者中可检测氧化 / 抗氧化系统失衡，伴明显的 ROS 聚集。此外，ROS 可参与低氧诱导的内皮细胞赖氨酰氧化酶（lysyloxidase，LOX）的产生，同时 LOX 可表达于异常的巨核细胞，并通过多种途径促进 MF 的发生，由此可表明 ROS 和 LOX 在 MF 发生过程的重要作用。

近年来的研究发现，JAK-STAT 途径的持续活化可在 MF 中发挥重要作用。骨髓中 ROS 生成过多则会引起细胞和组织的损伤，诱发炎症反应并促进炎症因子的释放，过多的炎症因子可促进 JAK-STAT 途径的活化，从而导致多种基因的转录，生成成纤维细胞因子、血管生成因子等多种促纤维增生因子和抗凋亡蛋白，促进骨髓的纤维化。骨髓微环境和骨髓间充质干细胞的相互作用及细胞因子的高表达等多种其他因素也在 MF 的发生中起重要作用，但 ROS 是否在其中起作用及其具体作用机制尚不明确，尚需进一步研究。

第十节　髓外造血的发病机制

MF 患者出现肝、脾等脏器肿大，外周血出现泪滴状红细胞、幼红细胞、幼粒细胞等，使人们认识到 MF 伴有髓外造血，又称髓样化生，上述特征是由髓外造血所致。随着髓外造血机制研究的进展，先后出现了代偿造血、胚胎性造血和窦状隙造血三种不同观点。

一、代偿造血

早期文献均强调由于骨髓纤维组织增生，造血细胞逐渐减少，在胎儿期具有造血功能的脾、肝、淋巴结等脏器，担负起部分造血功能作为代偿，在病理上已证实这些脏器有造血功能，如脾静脉血中 CFU-GM 数量明显高于脾动脉血及外周血，即为脾具有造血功能的佐证。但部分 PMF 患者脾肿大与骨髓纤维化程度

并不一致，PMF 早期骨髓造血细胞正常，甚至过度增殖时，脾已出现髓样化生。代偿造血机制无法解释此现象。

二、胚胎性造血

胚胎时脾脏造血主要与红细胞生成有关，而 PMF 患者脾脏造血主要累及粒细胞，因此胚胎造血功能恢复这一机制尚不完善。

三、窦状隙造血

髓外造血可能与窦状隙变形膨胀伴血管内造血有关。PMF 患者骨髓纤维组织增生、细胞黏附性改变，引起造血及非造血祖细胞聚集于膨胀的窦状隙。形态学上也证实患者骨髓血窦内Ⅳ型胶原大量沉积及纤维化，窦壁完整性遭破坏，使异常造血细胞得以进入循环。另外，造血微环境的改变，细胞间及细胞与基质间的作用减弱，祖细胞通过血 - 髓屏障，进入外周循环，并于合适的环境中定植、增殖和分化。

第十一节　急性骨髓纤维化的发病机制

急性骨髓纤维化发病率很低，临床病例甚少，故对其发病机制的研究报告亦较少。急性 MF 是否为 PMF 的一种特殊类型还是急性巨核细胞白血病的骨髓纤维化反应尚有争论。尚缺乏对急性骨髓纤维化与”急性巨核细胞白血病”间系统临床、细胞形态学、细胞遗传学、细胞培养、同工酶等对照研究。目前大多国内外学者认为 PMF 中的原始细胞可能就是原巨核细胞，其理由是：

1. 急性 MF 与急性巨核细胞白血病的临床和病程特征相一致。

2. 患者外周血原始细胞的髓过氧化酶、末端脱氧核苷酸转移酶等组织化学染色均阳性，大多细胞的胞质中均无颗粒及 Auer 小体。

3. 在超微结构中见到原始细胞的核周区及粗面内质网可分辨出有血小板过氧化酶的活性，原始细胞分界膜可见到巨核细胞分化的特征。

4. 免疫过氧化酶染色曾发现胞质中有Ⅷ因子相关抗原（factor Ⅷ -related

antigen，Ⅷ RAg）。

5. 应用单克隆抗体免疫荧光技术可测出血小板特异性糖蛋白。

参考文献

1. 高春芳，陆伦根．纤维化疾病的基础与临床．上海：上海科学技术出版社．2004：540-555.
2. Giraudier S，Chagraoui H. Overexpression of FKBP51 in Primary myelofibrosis regulares the growth factor independence of megakaryocyte progenitors. Blood. 2002，100（8）：2932-2940.
3. Elliot MA，Yoon SY，Tefferi A. Simultaneous measurement of serum thrombopoietin and expression of megakaryocyte c-Mpl with clinical and laboratory correlates for myelofibrosis with myeloid metaplasia. Eur J Haematol. 2002，68（3）：175-179.
4. Vannucchi AM，Bianchi L. Development of myelofibrosis in mice genetically impaired for GATA-l expression（GATA-1LOW Mice）. Blood. 2001，100（11）：3665-3667.
5. Yan Xq. Lacey D. A model of myelofibrosis and ostesclerosis in mice induced by overexpressing thrombopoitin（mpl ligand）：reversal of disease by bone marrow transplastation. Blood. 1996，88（2）：402-409.
6. Schmitt A，Jouault H. Pathologic interation between megakaryocytes and polymorphonuclear leukocytes in myelofibrosis. Blood. 2000，96（4）：1342-l 347.
7. Kahn A，Bernard JF，Cottreau D，et al. Gd（--）Abrami：a deficient G-6PD variant with hemizygous expression in blood cells of a woman with primary myelofibrosis. Humangenetik. 1975，30（1）：41-46.
8. Castro-Malaspina H，Gay RE，Jhanwar S，et al. Characteristics of bone marrow fibroblast colony-forming cells（CFU-F）and their progeny in patients with myeloproliferative disorders. Blood. 1982，59（5）：l046-l054.
9. Castro-Malaspina H，Rabellino EM，Yen A，et al. Human megakaryocyte stimulation of proliferation of bone marrow fibroblasts. Blood. 1981，57（4）：781-787.
10. Agematau K，Nakabori Y. Recipient origin of bone marrow-derived fibroblastic stromal cells during all periods following bone marrow transplantation in humans. Br J Haematol. 1991，79（3）：359-365.
11. Reeder TL，Bailey RJ，Dewald GW. Both B and T lymphocytes may be clonally involved in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood. 2003，101（5）：1981-1983.
12. Colovie MD，Wiernik PH，Jankovic GM. Circulating haemopoietic progenitor cells in primary and secondary myelofibrosis：relation to collagen and reticulin fibrosis. Eur J Haematol. 1999，62（3）：155-159.
13. Chagraoui H，TuUiez M，Smayra T. Stimulation of osteoprotegerin Production is responsible for osteoscerosis in mice overexpressing TPO. Blood. 2003，101（8）：2983-2989.
14. Wagner-Ballon O，Chagraoui H，Prina E，et al. Monocyte/macrophage dysfunctions do not

impair the promotion of myelofibrosis by high levels of thrombopoietin. J Immunol，2006，176（11）：6425-6433.

15. Martyre M C，Romquin N，Le Bousse-Kerdiles M C，et al. Transforming growth factor-Band megakaryocytes in the pathogenesis of primary myelofibrosis. Br JHaematol，1994，88（1）：9-16.
16. Villeval J L，Cohen-solal K，Tulliez M，et al. High thrombopoietin production by hematopoietic cells induces a fatal myeloproliferative syndrome in mice. Blood，1997，90（11）：4369-4383.
17. Le Bousae-Kerdiles MC，Chevillard S，Charpentier A，et al. Differential expression of transforming growth factor-beta，basic fibroblast growth factor，and their receptors in $CD34^{+}$ hematopeietic progenitor cells from patients with myelofibrosis and myeloid metaplasia，Blood. 1996，88（12）：4534-4546.
18. 陈晓莉，史占忠，蒲晓允，等．骨髓纤维化患者 TGF-β 及其Ⅰ、Ⅱ型受体测定的临床意义．第三军医大学学报．2001，23（4）：457-8.
19. 李萍，黄金文．原因不明髓样化生发生机制．国外医学输血及血液学分册．2005，28（1）：27-30.
20. 宋鲁燕，钱林生．原发性骨髓纤维化发病机理及预后因素的研究现状．国外医学输血及血液学分册．1998，21（1）：29-32.
21. 夏利军，翁维权，张春源．骨髓纤维化研究进展．国外医学输血与血液学分册．1990，13（6）：349-351.
22. 董祥林，马少林．转化生长因子 β 在纤维化疾病中的研究与应用．中国临床康复．2004，8（35）：8050- 8051.
23. Martyre MC，Romquin N，L e Bousse-Kerdiles MC. Et al. Transforming growth factor-beta and megakaryocytes in the pathogenesis of Primary myelofibrosis. Br J Haematol. 1994，88（1）：9-16.
24. Rameshwar P，Chang T，Gascon P. Implication of CD44 in adhesion-mediated overproduction of TGF-beta and IL-1 in monocytes from patients with bone marrow fibrosis. Br J Haematol. 1996，93（1）：22-29.
25. Yanagida M，Ide Y，Imai A，et al. The role of transforming growth factor-Bin PEG-rHuMGDF-induced reversible myelofibrosis in rats. Br Jhaematol. 1997，99（4）：739-745.
26. Kakumitsu H，Kamezaki K，Shimoda，K，et al. Transgenic mice overexpressing murine thrombopoietin develop myelofibrosis and osteosclerosis. Leu Res. 2005，29（7）：761-769.
27. Douglas VK，Tallman MS，Crige L D，et al. Thrombopoietin administered during induction chemotherapy to patients with acute myeloid leukemia induces transient morphologic changes that may resemble chronic myeloproliferative disorders. Am J Clin Pathol. 2002，117（6）：844-850.
28. Chagraoui H，Komura E，TulliezM，et al. Prominent role of TGF-β 1 in thrombopoietin-induced myelofibrosis in mice. Blood. 2002，100（10）：3495-3503.

29. 沈建良，黄友章，尹文杰，等．无巨核细胞条件下促血小板生成素对骨髓基质细胞纤维形成的影响．中国应用生理学杂志．2011，27（2）：163-165.
30. Apaja-Sarkkinen M，Autio-Harmainen H，Alavaikko M，et al. Immunohistochemical study of basement membrane proteins and type Ⅲ procollagen in myelofibrosis. Br J Haematol. 1986，63（3）：571-580.
31. Reilly JT，Nash JRG，Mackie MJ，et al. Distribution of fibronectin and laminin in normal and pathological lymphoid tissue. Clin Pathol. 1985，38（8）：849-54.
32. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. N Eng J Med. 2000，342（17）：1255-1265.
33. Tefferi A. The forgotten myeloproliferative disorder：myeloid metaplasia. Oncologist. 2003，8（3）：225-231.
34. Tefferi A. Les Cytokines Responses in osteosclerosis and Myelofibrosis. Blood. 2003，101（8）：2903-2904.
35. List AF. Vascular endothelial growth factor signaling pathway as an emerging target in hematologic malignancies. Oncologist. 2001，6 Suppl5：24-31.
36. Gurevitch O，Kurkalli BG，Prigozhina T，et al. Reconstruction of cartilage，bone and hematopoietic microenvironment with demineralized bone matrix and bone marrow cells. Stem Cells. 2003，21（5）：588-597.
37. Minguell JJ，Erices A，Conget P. Mesenchymal stem cells. Exp Biol Med. 2001，226（6）：507-520.
38. Richard BC，Neiman RS. Myelofibrosis with myeloid metaplasia Pathophysiologic implications of the correlation between bone marrow changes and progression of splenomegaly. Blood. 1985，65（4）：803-809.
39. Mesa RA. Rajkumar SV，et al. Evaluation and clinical correlations of bone marrow angiogenesis in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood，2000，96（10）：3374-3380.
40. Ayala A，O' Neill PJ，Uebele SA，et al. Mechanism of splenic immunosuppression during sepsis：key role of Kupfer cell mediators. J Trauma. 1997，42（5）：882-888.
41. Nwariaku FL，Melntyre KL，Sikes PJ，et al. Alterations in alveolar macrophage tumor necrosis factor（TNF）respense following hemorrhagic sheck. Shock. 1995，4（3）：200-203.
42. Rameshwar P，Narayanan R. NF-κB as a central mediator in the induction of TGF--β in monocytes from patients with Primary myelofibrosis：an inflammatory response beyond the realm of homeostasis. J Immunol. 2000，165（4）：2271-2277.
43. Robert T，Cowell JK. Cloning of the human Gfi-1 gene and its mapping to chromosome region 1p22. Oncogene. 1997，14（8）：1003-1005.
44. Wallis D，Hamblen M，Zhou Y，et al. The zinc finger transcription factor Gfi1，implicated in lymphomagenesis，is required for inner earhair cell differentiation and survival. Development. 2003，130（1）：221-232.
45. Kazanjian A，Wallis D，Au N，et al. Growth factor independence-1 is expressed in primary human neuroendocrine lung carcinomas and mediates the differentiation of murine pulmonary

neuroendocrine cells. Cancer Res. 200464（19）：6874-6882.

46. Chang W，Sun HY，Huang M，et al. Effect of adriamycin on Gfi-1 expression in K562 cells and its relationship with the relevant apoptotic genes. Journal of Experimental Hematology. 2007，15（2）：278-282.
47. Huang M，Ou DM，Wu J，et al. Establishment of a stable transfectant 32D /Gfi1 cell line by recombinant lentiviral expression vector. Journal of Experimental Hematology. 2009，17（4）：949-952.
48. Schmidt T，Karsunky H，Gau E，et al. Zinc finger protein GFI-1 has low oncogenic potential but cooperates strongly with pim and mycgenes in T-cell lymphomagenesis. Oncogene，1998，17（20）：2661-2667.
49. 张晓梅，徐金环，朱贤敏，等．原癌基因 Gfi1 在骨髓增殖性疾病中的表达及其与预后的关系．中国临床研究．2011，24（5）：357-359.
50. Zhu J，Guo L，Min B，et al. Growth factor independent-1 induced by IL-4 regulates Th2 cell proliferation. Immunity. 2002，16（5）：733-744.
51. Phelan JD，Shroyer NF，Cook T，et al. Gfi-1-cells and circuits：un-raveling transcriptional networks of development and disease. Current Opinion in Hematology. 2010，17（4）：300-307.
52. James C，Ugo V，Le Couedic JP，et a1. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature. 2005，434（7037）：1144-1148.
53. Baxter EJ，ScoR LM ，Campbell PJ，et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. 2005，365（9464）：1054-1061.
54. James C，Ugo V，Le Couedic JP，et al.A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera.Nature. 2005，434（7037）：1144-1148.
55. Kralovics R，Passamonti F，Buser AS，et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J M ed. 2005，352（17）：1779-1790.
56. Levine RL，Wadleigh M，Cools J，et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia，essential thrombocythemia，and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005，7（4）：387-397.
57. Zhao R，Xing S，Li Z，et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. J Biol Chem. 2005，280（24）：22788-22792.
58. Jones AV，Kreil S，Zoi K，et al. Widespread occurrence of the JAK2V617F mutation in chronic myeloprolifemtive disorders. Blood. 2005，106（6）：2162-2168.
59. Kralovics R，Passamonti F，Buser AS，et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders.N Engl J M ed. 2005，352（17）：1779-1790.
60. 李伟达，李建勇，张苏江，等．特发性骨髓纤维化患者 JAK2V617F 突变研究．中国实验血液学杂志．2007，15（2）：387-39.
61. 徐媛媛，李惠民，李晓进，等．骨髓增殖性疾病 JAK2V617F 点突变研究．中国实验血液学杂志．2009，17（3）：541-544.

62. Wallis D, Hamblen M, Zhou Y, et al. The zinc finger transcription factor Gfil, implicated in lymphomagenesis, is required for inner earhair cell differentiation and survival. Development. 2003, 130 (1): 221-232.
63. Kazanjian A, Wallis D, Au N, et al. Growth factor independence-1 is expressed in primary human neuroendocrine lung carcinomas and mediates the differentiation of murine pulmonary neuroendocrine cells. Cancer Res. 2004, 64 (19): 6874-6882.
64. Schmidt T, Karsunky H, Gau E, et al. Zinc finger protein GFI-1 has low oncogenic potential but cooperates strongly with pim and mycgenes in T-cell lymphomagenesis. Oncogene. 1998, 17 (20): 2661-2667.
65. 张晓梅，徐金环，朱贤敏，等. 原癌基因 Gfi1 在骨髓增殖性疾病中的表达及其与预后的关系. 中国临床研究. 2011, 24 (5): 357-359.
66. Gurevitch O, Gowda B, Kurkalli S. Reconstruction of cartilage, bone and hematopoietic microenvironment with demineralized bone matrix and bone marrow cells. Stem Cells. 2003, 21 (5): 588-597.
67. Minguell JJ, EriceS A, Conget P. Mesenchymal stem cells. Exp Biol Med. 2001, 226 (6): 507-520.

第六章　骨髓纤维化的诊断方法

第一节　骨髓纤维化的临床表现

一、慢性型

慢性骨髓纤维化即 PMF，临床最为多见，发病年龄在 50~70 岁之间，中位年龄约 60 岁。男女均可发病，男性略高于女性。本病可能有家族史。白种人发病较其他种族多见。发病与季节无明显关系。

（一）症状

本病起病隐袭，进展缓慢，约 1/4~1/3 患者在诊断时并无显著的自觉症状；在确诊前往往有一段很长时间的无症状期，有的长达数年，甚至 10 余年。此期可占整个病程的 2/3 左右，唯一的临床表现是脾肿大。患者常因常规查体或体检中发现脾大或因其他疾病检查时发现本病，亦有误诊为脾功能亢进或肝硬化者。

1.病程早期至中期

起始的症状较轻，一般表现为代谢亢进和脾大牵引引起的两组症状：

（1）代谢亢进症候群　表现为乏力、低热、盗汗、消瘦，体重减轻等症状，主要见于病程早期及中期，此时骨髓造血细胞过度增殖，所以代谢亢进。临床上仅少部分患者有上述表现。

（2）牵引症状　主要表现为左上腹牵拉感，脾大压迫胃时出现左上腹或中上腹饱胀感、食纳下降等症状。

2. 病程晚期

病情进一步发展时，代谢进一步亢进，牵引症状进一步加重，发生严重造血

功能障碍，出现骨髓衰竭，以及其他并发症的发生。具体阐述如下：

（1）严重造血功能障碍或代谢进一步亢进　引起心悸、气促、出血等症状，骨髓衰竭时病情危重，出现乏力、贫血进行性加重，感染发热、出血不止等症状。

①消瘦：体重进行性下降，与异常造血细胞的过度增殖、破坏及高代谢有关。

②贫血：最为常见，表现为乏力进行性加重，面色苍白，心悸、气促等全身组织供血不足的症状，需依赖输血维持，由于骨髓造血障碍所致。骨髓红系受抑及无效造血、红细胞寿命缩短、红细胞滞留于肿大的脾脏、血浆容量扩大以及伴发的出血或溶血均为贫血的原因。有一组报告，54% 的患者红细胞存在阵发性睡眠性血红蛋白尿症样缺陷。

③感染及发热：中度发热或高热，肺炎是最常见的感染，其次为淋巴结结核。因骨髓造血障碍，骨髓粒系受抑及脾功能亢进使白细胞，尤其是中性粒细胞减少，故易并发感染而发热。部分患者不能用免疫缺陷和粒细胞减少来解释，而粒细胞功能缺陷似可部分解释。

④出血：皮肤出血则为紫癜，口腔黏膜出血形成血疱，鼻黏膜出血（鼻衄），球结膜出血，眼底出血可引起视力障碍甚至暂时失明，呼吸道、消化道、泌尿道黏膜出血表现为咳血、咯血、呕血、便血及尿血，均由血小板减少所致。引起血小板减少的原因有四个方面：异常克隆的巨核细胞致生成的血小板质量欠佳，功能异常；晚期骨髓衰竭，巨核细胞数量明显下降；脾内血小板滞留；循环抗凝物出现及血浆纤维蛋白水平下降。

（2）巨脾牵引症状　引起上腹或全腹明显饱胀、沉重或肿块下坠感，严重时可合并脾周围炎或脾梗死，出现左上腹持续疼痛甚至剧痛，甚至左肩痛，脾区压痛明显，可触及摩擦感及闻及摩擦音，并可伴左侧反应性胸膜炎。

（3）血栓形成　我国骨髓纤维化合并血栓的发生率低于国外。轻者可无症状，重者可致死亡。本病约有 10%~20% 患者合并肝硬化，其发病可能由于肝窦后阻塞、肝窦周围血管血栓性阻塞或肝窦内造血组织增生而产生窦性阻塞及静脉血流增多等原因引起。肝静脉血栓可引起 Budd-Chiari 综合征。

（4）骨痛　骨髓纤维化严重时还可以出现骨骼疼痛，国外病例较多见，而国内病例少见。疼痛可能和骨小梁增生，伴发骨硬化或骨膜炎有关。较常见为下肢

疼痛。罕见的病例由于并发骨粒细胞肉瘤（granulocytic sarcoma），导致溶骨性损害，也可产生骨痛。

（5）听力减退　发生于个别病例，可因耳骨硬化所致。

（6）皮炎　为隆起的痛性斑丘疹，病理为中性粒细胞浸润，酷似 Sweet 综合征。皮损可进展为大疱或脓皮病及坏疽。国内病例皮损较少见，目前仅见有 2 例皮肤损害的报告，为皮肤或头皮部散在红色或褐色的丘疹、丘疱疹、斑丘疹或片状浸润性红斑，间夹糠状脱屑，并有糜烂、渗出，四肢伸侧及腰背部皮肤增厚，粗糙，苔藓样变及色素沉着，伴瘙痒。

（7）痛风　国外病例发生率为 6%，可伴肾绞痛，为尿酸结晶沉积于泌尿道所致。少数病例痛风为 PMF 的首发表现。另有报告因高尿酸血症有 14% 引起肾结石和 40% 引起痛风性关节炎。

（8）肺间质纤维化　国内外均少见报告，可能是由于巨核细胞高度增生，成纤维生长因子分泌增多并入血，导致远端靶器官肺泡间隔间叶细胞发生增生、激活、转化而发生纤维化，有待进一步考证。

3. 特殊表现

（1）髓外异位造血组织增生　髓外异位造血组织增生（extramedullary hematopoiesis，EMH），又称纤维造血性髓外肿瘤（fibrohemopoietic extamedullary tumors），是一种假性髓外肿瘤，系良性病变，是骨髓造血功能不足的生理性补偿。是由造血组织组成的实质性骨髓团块和包裹的结缔组织，可伴明显的纤维化。可能为循环中造血祖细胞增加的结果，脾切除后滤过功能丧失也为诱发因素。最常发生于肾上腺、肾、和淋巴结，发生于皮肤、呼吸道、胃肠道、泌尿道、纵隔、胸腺、甲状腺、前列腺、肠系膜、滑膜、浆膜（包括胸膜、腹膜、心包膜等）、乳腺及中枢神经系统等几乎所有的器官中。如累及肾上腺引起类固醇代谢紊乱和嘌呤代谢障碍可继发痛风、关节炎；肺髓外造血则可引起肺功能减退；小肠髓外造血可以引起肠出血；泌尿道髓外造血可引起血尿、尿频等。脊索引起脊索压迫症状；造血细胞也可植入浆膜或纵隔，其中主要是巨核细胞，也可为幼稚粒细胞，偶尔为幼稚红细胞，分别造成胸腔、腹腔或心包积液引起压迫症状，甚至导致心肺功能不全。积液大多发生于脾切除术后，渗液中可找到上述幼稚造血细胞，有

报告于积液中见大量幼稚红细胞、幼稚粒细胞及红系”造血岛”；甚至小巨核细胞；少数可发生于中枢神经系统，包括颅内或脊髓硬膜外间隙，类似神经系统肿瘤，产生严重的神经系统并发症，如头痛、呕吐、视盘水肿等颅内压增高的表现。也可发生瞻妄、昏迷等意识障碍。尚有肢体感觉及活动异常，甚至出现偏瘫、截瘫。肿瘤可经各种影像诊断检查，如计算机断层扫描（computerized tomography，CT）、磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）、脊髓造影及正电子发射断层扫描（position emission tomography，PET）等进行定位、定性诊断。

（2）门静脉高压症及上消化道出血　门静脉高压症及上消化道出血见于6%~8%的晚期病例。目前认为骨髓纤维化出现门静脉高压有三方面病理原因：①巨脾脾血流量增加，脾血管为适应髓外造血，脾血容量可以超过正常的10倍，增加了门静脉系统的压力，造成门脉血流明显增加，局部血管容量扩大及血流淤滞。②肝内异位造血，造血细胞浸润及纤维化使肝、肝内血管的顺应性均降低，肝窦状隙阻塞。③门静脉系统血栓形成，门静脉或脾静脉血流量大，易形成涡流及血管内皮损伤而导致门静脉或脾静脉血栓形成。有人经肝穿刺活检和尸解发现广泛的门静脉血栓形成，肝内外胆管周围门静脉海绵窦样变。上述病理改变导致门脉高压，表现为腹腔积液，食管及胃底静脉曲张破裂甚至上消化道出血，少数病例还可并发肝性脑病。刘玉兰等提出PMF引起的门脉高压与肝硬化门脉高压鉴别的要点：①脾大明显，巨脾常见，常合并轻、中度肝大，而后者大多肝脏体积缩小，有轻、中度脾大；②肝功转氨酶多、白蛋白、凝血功能基本正常，而后者转氨酶常有明显异常，凝血功能较差，低蛋白血症明显；③查体多无肝掌、蜘蛛痣等体征，而后者多有阳性体征；④肝穿刺活检多有髓外造血，而后者多有肝硬化特征性表现；⑤外周血涂片和骨髓检查可见幼稚细胞和泪滴状细胞等，骨髓穿刺及活检可见纤维化和干抽等异常表现，而后者则无上述异常改变。

（二）体征

1. 脾肿大

几乎所有患者均累及脾脏，常明显肿大，脾不肿大罕见，40%的病例以此为首发表现。1/3~1/2患者脾肿大达脐下，并向盆腔延伸，向右常超过腹中线。脾脏质地中等或坚硬，可清楚扪及脾切迹。少数患者诊断时无脾肿大，但B型超

声检查或CT检查时脾已肿大。脾肿大程度和病程早晚呈一定正相关，Block于1976年在“Text-Altas of Haematology”中提出，在一般情况下脾脏每年增加约1cm。脾肿大与脾血流增加，肝内阻力增加及脾脏的髓外造血有关。

2. 肝肿大

50%~80%的患者有肝肿大，大多为轻至中度肿大，仅20%患者肝大超过肋下6cm，个别的可达脐下，质中或坚，无压痛，表面光滑。但脾切除术后有部分患者肝可进行性增大，超过脐平面，甚至进入盆腔。有10%~20%的病例合并肝硬化，由于肝窦周围血管阻塞和肝窦内髓外造血引起门静脉血流量增加所致。肝静脉或门静脉血栓形成，可导致门脉高压症或布加氏（Budd-chari）综合征。

3. 淋巴结肿大

因为淋巴结极少有髓外造血灶，故肿大不明显，临床少见淋巴结肿大，约10%~20%的病例呈轻度肿大。

4. 其他

（1）胸骨压痛　少见。

（2）出血　晚期患者有皮肤瘀斑、紫癜，球结膜出血，口腔血疱，鼻腔及齿龈渗血等出血征象，与血小板减少及其功能异常、循环抗凝物出现及血浆纤维蛋白水平下降有关。

（3）贫血貌　表现为面色苍白、口唇暗淡、睑膜苍白、爪甲淡白等，见于贫血患者，与贫血程度有关。

（4）黄疸　少数患者皮肤及巩膜可见轻度黄染，由于无效性红细胞生成导致轻度黄疸。

（5）腹腔积液　由于脾脏和肝脏髓外造血及门静脉血栓形成等各种原因引起的门静脉高压症所致。

（6）下肢水肿　可呈凹陷性水肿，由于肝脾肿大，压迫下肢静脉，导致下肢水肿。

二、急性型

急性型骨髓纤维化（acute myelofibrosis，AMF）也称恶性骨髓纤维化，本型

病例较其他类型极为少见，发病年龄4~86岁不等，多在45~55岁之间，急进病程，半月至1年半均有报道，大多不超过半年。本型与慢性型骨髓纤维化的临床表现亦有明显不同。上海市分析50例骨髓纤维化中仅有5例当时诊断为急性型，临床特征为起病急促凶险、病程短促、骨关节酸痛显著，多有进行性贫血、出血；3例有发热，肝脾均无显著肿大；仅有1例脾脏刚触及。骨质硬，骨髓穿刺不易成功，常呈干抽现象。另国内相继有9例AMF病例报告，其中1例于5个月后转为急性巨核细胞白血病，9例均有头晕、乏力，进行性贫血，8例发热，5例出血（齿衄3例，鼻衄、吐血各1例），肝大5例（1~4cm），脾大4例（1~2cm 2例，2.5cm1例，10cm1例），浅表淋巴结肿大1例。骨髓穿刺8例干抽，仅1例骨髓增生低下。骨髓活检示不同程度的纤维组织增生。

三、儿童型

本型更为罕见，多见于＜3岁的儿童及婴儿，起病较急，病情大多凶险，患儿肝脾无肿大，轻、重度肿大者临床上均有报告，淋巴结肿大极少见，常有发热，关节痛，少数患儿下肢水肿，多数患儿贫血显著，但红细胞形态大多正常。

第二节　实验室检查

一、外周血

（一）慢性骨髓纤维化

1. 红细胞

（1）数量异常　原发性骨髓纤维化早期，红细胞数正常或轻度升高，约1/2~1/3患者在初次就诊时已有轻度或中度正细胞正色素性贫血。骨髓纤维化病变晚期时，患者可出现严重的顽固性贫血。骨髓纤维化患者外周血中网织红细胞轻度增高。贫血的原因为：

①由于脾肿大时脾功能亢进，红细胞破坏增加，寿命缩短。②部分患者长期大量红细胞增生，可继发叶酸缺乏，形成大细胞性贫血。③血浆容量相对增多。

④红细胞生成减少或无效生成。⑤少数患者继发于慢性胃肠道失血等的缺铁性贫血。⑥少数患者出现自身免疫性贫血、阵发性血红蛋白尿、获得性血红蛋白 H 等综合征。

（2）形态学异常　外周血片中成熟红细胞常呈现大小不一及畸形，同时见到泪滴状、椭圆形、靶形或多嗜性红细胞及有核红细胞。在脾脏已切除的病例中，有核红细胞更显著增多。90% 以上的病例于血片中出现幼稚红细胞，以中幼及晚幼红细胞为主。外周血出现异形的泪滴状红细胞是 PMF 的另一重要特征性血象，部分患者可见于每一个油镜视野。其病理机制可能是脾窦内皮细胞向窦腔凸出，使窦腔变小，红细胞通过时受挤压变形所致。外周血片出现泪滴状红细胞、幼红细胞、幼粒细胞及巨大的血小板是本病外周血实验室特征之一。

2. 白细胞

（1）数量异常　白细胞总数高低不一，诊断时部分患者正常（4~10）$\times 10^9$/L，约有半数病例白细胞计数增高，其中多数达到（10~20）$\times 10^9$/L，个别白细胞总数高达 100×10^9/L，但一般极少超过（60~70）$\times 10^9$/L，部分病例，约 15%~25% 的患者白细胞总数减少到（2~4）$\times 10^9$/L。

（2）形态异常　白细胞增多时分类中以成熟中性粒细胞为主，中性粒细胞有时呈分叶过多，或分叶过少，后者即 Pelger-Huët 畸形。胞质中可出现异常颗粒，及核浆发育不一致。约 70% 病例可见到中幼粒细胞、晚幼粒细胞，甚至 1%~5% 的原粒细胞和早幼粒细胞。原粒细胞和早幼粒细胞出现并不提示转入急性白血病，也不是预后差的表现。嗜酸粒细胞和嗜碱粒细胞轻度增加。2/3 的患者中性粒细胞碱性磷酸酶增高，少数的患者降低，也可正常。粒细胞动力学显示，粒细胞在血管内生存时间延长，类似慢性粒细胞白血病。但有的患者骨髓中粒系增生，外周血中粒细胞不增多，可能与无效性粒细胞增多有关。

（3）功能异常　部分患者白细胞吞噬功能下降，氯化硝基四氮唑蓝（nitrotetra-zolium blue chloride，NBT）还原能力受损，氧耗异常，髓过氧化酶及谷胱甘肽还原酶活性降低。

3. 血小板

（1）数量异常　诊断时血小板计数高低不等，早期约 50% 病例血小板数可

增高，个别高达 1000×10^9/L，但随着疾病的进展，尤其晚期患者，血小板减少的比例日渐增加，造血功能减退及脾功能亢进是主要原因。

（2）形态异常　外周血中可见到大而畸形的血小板，或伴异常颗粒，偶见巨核细胞碎片或巨核细胞，甚至幼稚巨核细胞。

（3）功能异常　血小板功能不正常或有缺陷，例如，出血时间延长、血块收缩不良，血小板第三因子减少，血小板黏附率减低，脂质过氧化旁路代谢活性（脂肪氧合酶活力）降低。血小板对各种诱导剂如 ADP、5- 羟色胺和肾上腺素的聚集性降低，血小板寿命也缩短。有些患者可能表现血小板功能过低，有些患者表现血小板功能过高，在疾病的过程中有时两者共同存在。

（二）急性型骨髓纤维化

急性型骨髓纤维化患者外周血常呈全血细胞减少，部分患者白细胞数偏低伴显著贫血或血小板减少，网织红细胞数多偏低，一般无泪滴状红细胞，可不出现幼红细胞，但也可见较多的原始细胞、早幼粒细胞或幼红细胞酷似急性白血病。

（三）儿童型骨髓纤维化

儿童型患者外周血多数患儿贫血显著，但红细胞形态大多正常，白细胞偏高者占多数，血小板数则大多偏低。

二、骨髓涂片

骨髓穿刺约 1/3 的病例有干抽现象，屡次穿刺均得不到满意的骨髓涂片，或呈”增生减低”。少数患者可因骨质坚硬，无法进针。原发性骨髓纤维化抽取骨髓液时出现干抽现象是本病典型表现之一。所谓干抽是指因患者骨质坚硬，虽多次改换部位穿刺，仍不易抽得骨髓液的现象。

骨髓涂片中可出现与外周血同样的各类细胞形态异常。部分病例显示增生活跃，各系、各阶段造血细胞的比例大致正常。在骨髓纤维化病程早期，多呈增生性骨髓象，骨髓中粒系前期细胞和巨核细胞增加。巨核细胞通常形态不正常，尤其在电子显微镜检查时可发现微巨核细胞和大的巨核细胞，核浆发育不一致，可见原纤维和交叉连接的包涵体。骨髓纤维化晚期，随着骨髓纤维化病变加重，骨髓除巨核细胞仍有时增生外，其他的造血细胞增生低下。当转变为急性白血病

时，骨髓的原始细胞就显著增多。

急性型骨髓纤维化患者骨髓穿刺多干抽或呈增生减低，可伴少量原始细胞或不伴原始细胞。有骨髓活检或超微结构可见难以确定的原始细胞浸润，原巨核细胞明显增多，伴骨髓纤维化。

继发性骨髓纤维化如为接触苯或放射病所致，应各有其明确的相应的骨髓造血细胞受损表现。

三、组织化学染色

约2/3慢性原发性骨髓纤维化患者的中性粒细胞碱性磷酸酶（neutrophil alkaline phosphatase，NAP）积分异常增高，大于200分者占50%以上，但随病程进展逐渐降低。1/3病例则正常，甚至降低。因此，NAP积分升高只能作为诊断的参考，积分正常或降低者，不能排除原发性骨髓纤维化。少数病例NAP正常，个别病例减低，因此有时可以依据这一点与慢性粒细胞白血病相鉴别，而急性型骨髓纤维化病例的积分大多正常。马国丽等进行了NAP对MPD诊断价值的研究，骨髓纤维化NAP活力为92.0±4.8，阳性指数310.0±51.5分，明显高于原发性血小板增多症、白细胞增多症、MDS及正常对照（$P < 0.01$），而与真性红细胞增多症相当（$P > 0.05$）。真性细胞增多症（PV）、如慢性骨髓纤维化患者已合并或转化为白血病时，其粒细胞呈相应类型白血病的组织化学染色表现。如患者骨髓出现的原始细胞呈现血小板过氧化物阳性，抗血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa或Ⅰb的单克隆抗体阳性，则说明可能已转化为巨核细胞白血病。

四、骨髓纤维化的组织学检查

原发性骨髓纤维化的主要病理表现为骨髓纤维化及脾脏、肝脏、淋巴结等部位的髓外造血。

（一）骨髓病理

1. 骨髓活检

20世纪70年代末期，骨髓病理活检（bone marrow biopsy，BMB）技术在临床开展起来。至80年代，Becksteak等应用塑料包埋切片技术处理标本，细胞

收缩很少，有利于细胞内结构的观察，且不需脱钙处理，使骨髓活检技术得到进一步的发展。

（1）骨髓活检的意义　骨髓活检能较全面地衡量造血细胞增生程度，造血组织，脂肪组织或纤维组织所占的容积比例。当骨髓增生极度活跃或极度低下，纤维组织增多及骨质增生而产生干抽和混血时，活检显得格外重要，如低增生性白血病、毛细胞白血病、骨髓纤维化、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤累及骨髓等都必须辅以骨髓活检才能确诊。活检比涂片能较早期地预测疾病的预后，因活检比涂片能更早地发现骨髓幼稚细胞增多。如慢性粒细胞白血病在急变前，骨髓中先有片状原始细胞增生现象，之后才能出现外周血的变化。间断的骨髓活检还可以观察化疗后骨髓变化情况以及进行淋巴瘤临床分期等，为治疗提供依据。骨髓活检可以观察到重要的骨髓组织学变化，如骨小梁变化、血管栓塞、骨髓坏死、铁的储存增多及减少、炎性肉芽肿、转移肿瘤、纤维化、淀粉样变、胶样变性及其他骨组织的病变。

（2）骨髓活检在骨髓纤维化中的意义　骨髓活检是诊断骨髓纤维化不可缺少的手段，骨髓活检见到大量网状纤维组织为诊断骨髓纤维化的依据。早期以网状纤维增生为主，仅见到散在的梭形纤维细胞，没有明显的胶原纤维组织，有时连梭形纤维细胞也难找到。如单用苏木精 - 伊红（haematoxylin eosin，HE）染色或吉姆萨染色，网状纤维常不易显色，应加做银（Gomori）染色才能显示网状纤维显著增多。随着病情进展，胶原纤维逐渐增多，有时需加做维多利亚兰染色证实。必须强调指出，早期病例造血细胞，尤其是巨核细胞明显增多，而纤维组织所占比例甚少。

2. 骨髓纤维化病理发生发展的特点

骨髓纤维化的发生发展有其自身特点，骨髓中的纤维组织发生异常得持续性、进行性增生，因而导致网眼蛋白、纤连蛋白等组成的胶原组织沉积。同时骨小梁增粗并有新骨形成，在骨髓纤维化病变早期，骨髓中各系列的造血细胞特别是巨核细胞仍呈现增生活跃。骨髓纤维化病变的发展规律一般首先由躯干及四肢骨髓近端造血活跃的脊柱、肋骨、锁骨、骨盆、股骨的近端骨骺开始，逐渐向四肢骨骼远端及长骨发展，病变由少到多，由局限到弥漫，造血细胞由多到少，从

弥漫增生到局限于四肢骨骼远端。当骨髓纤维化病变尚局限时，巨核细胞、粒细胞、红细胞同时也有增生现象；当纤维化病变广泛而严重时，造血细胞随之也逐渐消失。在骨髓纤维化病变发展过程中，髓外部位的造血现象也可能由少到多，髓外造血程度由轻到重，但随着骨髓纤维化的加重，临床的贫血显得更为严重。

王旭庚等观察小剂量沙利度胺治疗37例原发性骨髓纤维化的骨髓形态学改变，发现随着临床症状的改善骨髓形态也随之发生改变，首先增多的巨核细胞数和异常巨核细胞数减少，由聚集成堆到散在分布，最后部分患者骨髓纤维组织减少或散在分布。其中30例患者在治疗6个月后至1年内复查骨髓活检。骨髓形态主要改变以巨核细胞数和异常巨核细胞（多圆核巨核细胞和微巨核细胞）数减少为主，治疗前后巨核细胞数分别为37、21个。异常巨核细胞数分别为13、7个，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。19例患者治疗1~2年后继复查骨髓活检，发现成纤维细胞及纤维组织有所减少。

3. 骨髓纤维化的病理特征

（1）纤维组织的变化　原发性骨髓纤维化的骨髓病理特征表现为骨髓纤维细胞、网状纤维、胶原纤维逐渐增多，早期以网状纤维为主，随着病变的发展，胶原纤维增多，并可见不同程度的新骨形成，最终形成骨硬化。

（2）造血细胞的变化　随着骨髓中纤维组织的增多，造血细胞逐渐减少，直至消失。粒细胞核可能有分叶过多或过少、获得性Pelger-Hüet异常、核质发育不同步等现象。

（3）巨核细胞特征　巨核细胞在髓外病变的各阶段均有可能见到，但随着骨髓纤维化的加重，巨核细胞的增多可能逐渐减少，并有可能发现各种巨核细胞形态的异常，如多形性、巨核、微核、裸核、核质成熟解离、坏死，发育障碍等异常形态。

周凡等分析383例原发性骨髓纤维化的病理活检，发现291例（约占76%）患者骨髓活检以粒、巨核系细胞增生为主，可见各阶段粒细胞散在分布，红系以中晚幼红为主散在分布，巨核细胞多呈散在或簇状分布于血窦和骨小梁旁，形态呈多形性，单圆核、多圆核、多分叶巨核细胞均可见，核染色质颗粒细致、分布均匀密集，胞质淡嗜碱性，胞体偏小，分叶少，核膜薄呈气球样或云朵样幼稚巨

核细胞。Gomori 染色（++）～（+++），Masson 染色（ - ）。而另 92 例患者骨髓活检各系细胞明显减少，完全被致密胶原纤维组织所代替，成熟的骨小梁增多、增宽，排列密集，占骨髓腔的 70% 以上，小梁间纤维组织增生及少量的造血细胞。Gomori 染色（++++），Masson 染色（+）。

（4）髓窦及血管　有时骨髓窦见到扩张，出现血管内的造血现象。

（5）胶原组织　Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型胶原纤维增多，骨髓纤维化早期增多的主要为Ⅲ型胶原，晚期增多的主要为Ⅰ型胶原纤维。虽大多数病例的骨髓均普遍呈现不同程度的纤维化，但骨髓各部位病变的分布并不均匀。

4. 网状纤维增生程度分级

按 Manoharan 改良法分级评估：

（±）：正常，偶见纤细或粗大之单一纤维丝。

（+）：可见贯穿于切片大部分区域的纤细纤维网格，粗大纤维偶见。

（++）：可见弥漫性纤维网格，伴以散在性分布的粗纤维增多。

（+++）：可见弥漫性以粗纤维为主的网格形成。

5. 骨小梁增生的分级标准

以切片上骨小梁占骨髓组织面积的百分比为判别依据：

（+）：正常，骨小梁占骨髓组织面积 25% 以下。

（++）：增生，骨小梁占骨髓组织面积 25%～40%。

（+++）：骨化，骨小梁占骨髓组织面积 41%～55%。

（++++）：重度骨化，骨小梁占骨髓组织面积 55% 以上。

6. 骨髓纤维化的病理分期

由于骨髓纤维化的发病机制及发展过程尚未明确，因而病理学家们对骨髓纤维组织增生的分级、分期的标准及命名还很不统一。我国大多数病理学家根据骨髓纤维化程度分为三期，其命名不一，描述不一，可能与其观察、染色及所选择病例等诸多因素的不同有关，如协和医科大学还以维多利亚染色以显示胶原纤维。各专家将骨髓纤维化的病理表现进行不同的分期，例如早期、中期、晚期；细胞期、胶原期、硬化期；最近尚见有骨髓纤维化期，中间期、骨 - 骨髓硬化期等三期之分。但各期的病理表现，往往相互重叠，有可能在同一张病理片中同时

出现，在同一患者的不同部位骨髓，或同一标本的不同切面可呈不均一性，故有时难以截然区分。

（1）根据骨髓纤维增生程度分型 《造血系统疾病临床病理学》根据骨髓纤维增生程度将病变分为三型：

①细胞期：骨髓纤维细胞及成纤维细胞增生，总面积约占切片的1/3。粒、红系细胞各阶段可见增生，各阶段比例无明显异常，巨核细胞数量可多可少，以成熟多核叶巨核细胞多见，变性巨核细胞及裸核巨核细胞亦常见。有多少不等淋巴细胞，浆细胞和组织细胞浸润。网状纤维染色“+++”。

②胶原形成期：纤维细胞及胶原纤维总面积约占切片2/3，呈弥漫性或斑块状，背景呈红色（胶原增多）。粒、红系细胞显著减少，淋巴细胞、浆细胞很少，裸核巨核细胞多见。网状纤维增生（+++~++++）。

③硬化期：胶原纤维广泛增生，呈束状或不规则走向。造血细胞显著减少甚至消失，偶见裸核巨核细胞。部分病例出现新的纺织样骨（new woven bone）。网状纤维增生“++++”。

（2）WHO新分类分为纤维化前期或细胞期和纤维化期或伴OMS 2001年WHO新分类将CPMF分为纤维化前期或细胞期premyelofibrotic or cellular phase stage）和纤维化期（myelofibrotic stage）或伴OMS。

①纤维化前期：骨髓组织增生极度活跃，以粒系和不典型的巨核系增生为主。粒细胞可有核左移现象，但以中晚幼以下阶段细胞为主，原始细胞很少，不见原始细胞簇，红系细胞减少，早期的红系细胞多，巨核细胞明显异常以及巨核细胞的分布和形态学特征是识别纤维化前期的关键。巨核细胞呈小簇分布于血窦和骨小梁旁，胞体大小不等，不同形态均可见，核浆比例失衡，核染色质凝集，核分叶呈云朵样（cloud-like）或气球状（balloon-shaped），裸核常见。与慢性MPD的其他亚型相比，纤维化前期的巨核细胞更加不典型。25%有良性淋巴细胞结节以及血管增生，血管周围少量网状纤维或缺乏。

②纤维化期：骨髓组织增生极度活跃，胶原纤维（collagen）及网状纤维（reticulin）增生，纤维组织穿插、分割造血组织而呈斑片状分布，不同大小和形状的巨核细胞散在或成簇分布，较特征性的改变是窦内造血即扩张的窦内充有幼

稚粒、红系细胞及巨核细胞。有时骨髓几乎无造血细胞，完全为致密的网状纤维或胶原纤维。有的可见内生性骨样组织或新生骨形成宽而极不规则的骨小梁并占据骨髓腔达 50% 以上，称为骨髓硬化症（osteomyelosclearosis，OMS）。CPMF 可有少数原粒细胞，但少于 10%；如≥ 10% 则可能为加速期或急性变。一般无粒系病态造血，如有的话可能为进展期。

（3）北京协和医院以 HE 染色、银染色分期　在北京协和医院 30 例 PMF 的病理及文献报告中，以 HE 染色、银染色，在病理上分为三期：

①造血细胞增生期：三系造血细胞呈不同程度增生，占骨髓的 60% 以上。其中以巨核细胞最为显著，且有异形性改变（核大，呈异形）。HE 染色的切片中，纤维组织增生不易见到，银染色则可显示少量网状纤维增生，在偏振灯下观察更为清晰。

②混合期：造血组织与纤维组织并存。造血细胞增生正常或轻度减低，但巨核细胞增生仍较明显。网状纤维轻至中度增生，维多利亚蓝染色常显示已有轻至中度胶原纤维（血型胶原为主）增生，纤维组织占骨髓的 40%~60%。临床诊断时，此期最为多见。

③纤维化期：造血细胞明显减少，占骨髓的 10% 以下，有时仍可见数量不一的巨核细胞。纤维组织（Ⅰ型胶原为主）是重度增生，占骨髓的 60% 以上。此期 30%~70% 的国外病例常见骨小梁增生，即新骨形成，称为骨髓硬化，但国内病例较少见。

（4）前上海医科大学以苏木精 - 伊红（HE）染色、网状纤维染色分期　前上海医科大学病理解剖教研室曾以苏木精 - 伊红（HE）染色、网状纤维染色对复旦大学附属中山医院原发性骨髓纤维化 22 例的病理进行分析，将病变进展分为三期：

①早期（全血细胞增生期）：除骨髓纤维轻度增生外，各系列造血细胞均见程度不一的增生，其中巨核细胞高度增生，粒细胞及红细胞则轻度增生，此期骨髓的造血细胞约占骨髓细胞的 70% 以上，伴有轻度纤维组织增生。

②中期（骨髓萎缩与骨髓纤维化期）：骨髓以纤维组织增生突出，并亦可能见到胶原纤维、骨小梁稍增多，造血细胞约占 30%。纤维组织约占 40%~60%，

各个散在造血区域由网状纤维、胶原纤维等分隔。

③晚期（骨髓硬化期）：此期为骨髓纤维的最严重阶段，骨髓以骨质及骨小梁为主，约占骨髓的30%，骨小梁增多扭曲，松质骨表面有新骨形成。纤维组织亦见增多，骨质硬化似与纤维增生程度成正比，髓腔狭窄，造血细胞除巨核细胞可能见到增多外，其他造血细胞显著减少，甚至消失。

（5）Rosenthal据患者骨髓纤维组织增生情况分型　Rosenthal根据患者骨髓纤维组织增生的情况，将本病骨髓病理的表现分为三种类型，认为此对临床治疗方法的选择有帮助。

①骨髓纤维化伴骨髓一或多系造血细胞多。

②骨髓纤维化，造血细胞增生正常或增多，并可见到有发育及成熟异常。

③骨髓纤维化伴骨髓再生障碍或增生低下。

7. 骨髓硬化症的病理特征

骨髓硬化症的临床表现与原发性骨髓纤维化相似。但在骨髓组织病理学上有所不同，即在原发性骨髓纤维化基础上，出现骨小梁增宽，密集。小梁间区狭窄或呈编织样骨及新生骨样组织，新生的骨样组织沿成熟板状骨小梁表面增生扩增，无钙盐沉积，无板层结构，呈均匀粉红色，骨髓纤维组织增生程度多呈细胞期或胶原形成期的形态改变。

（二）脾脏的病理

胚胎早期，脾能产生各种血细胞。自从骨髓开始造血后，脾渐变为一种淋巴器官，在抗原刺激下能产生大量淋巴细胞和浆细胞。但脾内仍含有少量造血干细胞，当人体严重缺血或某些清理状态下，脾还可恢复造血功能。

骨髓纤维化时脾脏大小不一，大多为1500~3000g重，病理特征为出现脾脏的髓样化生，典型的镜检红髓的脾窦、脾索中见到三系病态造血，有核红细胞常聚集成群，原始粒细胞见于脾索或小梁周围，但数量较少，明显增多的骨髓巨核细胞常显示发育异常，核大有异形性，明显增多的巨核细胞，呈异形性，较多的幼红细胞及中等量较成熟的粒细胞等与骨髓相似的造血细胞，但也有可能只见到一系列的造血前身细胞。脾脏的髓样化生现象大多分布较广泛，但亦可能只见到少量分散的造血现象。部分病例脾脏有时见到梗死灶及纤维组织增多的现象。在

扫描电镜下可见到血窦内皮细胞膨大，向窦腔凸起，由于内皮细胞间隙明显狭窄，致使红细胞难以通过，造成红细胞在脾循环中破坏或经挤压后呈泪滴状畸形或破裂。脾穿刺涂片显示淋巴细胞和粒、红、巨核三系细胞均增生。晚期病例脾穿刺涂片如骨髓象。脾穿刺涂片诊断价值较大，但有出血的危险性，必须慎重考虑、周密准备。

（三）肝脏的病理

骨髓纤维化患者肝脏也常肿大，程度远轻于脾，但脾切除后的部分患者肝可明显肿大。肝脏如同脾脏一样有髓外造血。在肝窦及汇管区内见到幼稚红细胞和巨核细胞，幼稚粒细胞在门脉区多见。随着病情的进展，髓外造血进一步增加，网状纤维有时也显著增多。

（四）淋巴结的病理

大多病例淋巴结大小正常，少数可见肿大，但程度轻，发生率不高，镜下可见散在造血灶。

（五）其他髓外造血

脾脏、肝脏、淋巴结的常见髓样化生部位外，其他几乎每一个脏器均可出现髓外造血，但程度通常很轻。例如肾上腺、肾、腹膜、胃肠、胸膜、肺、胸腺、纵隔、肠系膜、后腹膜、脂肪、乳房、卵巢、泌尿道、附睾、硬脑膜、脊柱、皮肤等部位的髓样造血细胞化生。髓样化生的造血细胞可聚集成结节状或肿瘤状，有时伴纤维组织增多形成”骨外的纤维造血肿瘤”（tibrohemopioetic extramedullary tumors），可压迫髓外及邻近组织脏器的部位而产生相应的压迫症状。髓外造血的机制可能是骨髓纤维化患者骨髓正常的超微结构破坏，引起幼稚红细胞和幼稚粒细胞过早地从骨髓释放，或血管内造血，幼稚细胞经过外周血液循环，进入脾脏和肝脏等髓外组织并”播散”形成髓样化生灶出现了髓外造血的现象。

五、细胞遗传学和分子生物学

（一）造血细胞染色体核型分析

因为从 PMF 患者的骨髓中获得足量的细胞进行细胞遗传学的研究存在一定

困难，所以这方面报道比较少，很难取得一致性结论。有研究者认为染色体分析有利于 PMF 与其他慢性 MPD 或继发性骨髓纤维化进行鉴别。Maschek 等对 352 例 MDS 患者回顾性分析发现：61 例（17. 3%）伴发 MF 的患者，其染色体异常的发生率明显高于无 MF 的 MDS 患者，说明染色体异常和骨髓纤维化之间存在着明显的关系。PMF 虽有各种各样染色体异常的报告，但至今尚未发现特征性的改变。这些染色体异常很可能是获得性的，不过亦有家族性的报道。提示部分骨髓纤维化的发生有遗传学背景。

关于 MF 患者造血细胞染色体异常的发生率报道不一，30%~61% 不等，可能与进入统计的样本量多少不等有关。多数患者表现为单一的染色体异常，如 20q-、l3q-、+8、+9、l 2p- 及 l 号和 5、7、21 号染色体异常等，其中 13 号染色体长臂缺失、8 号染色体三体及 20 号染色体长臂片段缺失较为常见，有人统计 del（13q）和 del（20q）占染色体异常的 65%。具体某一染色体异常可表现有多种形式，例如 l 2 号染色体异常可表现为 t（4；12）（q33;q 21）、t（5；12）（p14；q21）、del（12）（q 2l; q 24）及 Inv（12）（p12q24）等。在一目前最大 MF 样本量的研究中，分析了 100 例核型异常的 PMF 患者，至少 60% 的患者出现染色体数目异常（+8，-7，+9），或 1q，13q 和 20q 的结构异常。这些患者中有 10% 出现 1q 结构异常，5% 出现 del（20）（q11）。Demory 等对 47 例初诊 PMF 患者进行核型分析：6 例（13%）del（20）（q11）。3 例（6%）del（13）（q12q14），3 例（6%）21p+。Reilly 于 1994 年报告慢性原发性骨髓纤维化 63 例中的 29 例（其中 3 例用过免疫抑制剂）有染色体异常的表现，最常见的为 13 号、20 号染色体长臂的缺失［del（13q），del（20q）］及 1 号部分三体型异常；由单体或三体所致的非整倍体、假二倍体较常见。Ph’染色体仅偶见。国外一组 33 例 MF 经骨髓活检取材行细胞遗传学分析，结果 12 例 Ph’阳性，作者认为此可能为隐性 CML 伴发的 MF。绝大多数报告少见 Ph’阳性的病例。

本病转为急性白血病时染色体核型的异常显著增多，如在诊断时就出现染色体异常，提示预后不好。

成纤维细胞未发现染色体异常。

既往研究没有发现骨髓成纤维细胞存在染色体异常，说明骨髓成纤维细胞增

殖是继发于造血祖细胞克隆性增殖的反应性过程。而 Wang 等对 19 例 PMF 患者的骨髓和外周血中成纤维细胞进行培养后核型分析，发现同一标本中，成纤维细胞中出现的核型异常与造血祖细胞恶性克隆中出现的核型异常并不一致，故认为 PMF 患者的骨髓纤维化是一种继发的、反应性的过程这一观点与此发现并不相矛盾。

（二）分子生物学

1.RB1 基因

在 PMF 患者中常见 13 号染色体结构异常，其中 del（13）（q12q14）发生率最高。虽然 13q 缺失或易位的范围变化多，但均涉及 13q12-13q14 基因，即 RB1 基因。RB1 在一些实体瘤中是一个重要的肿瘤抑制基因，但 RB1 的丢失在 MF 发病机理中是否也起重要的作用。至今仍在研究中。

2.Ras 基因

PMF 慢性期，6% 的患者发生 Ras 基因突变。其中以 N-Ras 癌基因突变最多，绝大多数发生在编码子 12 或 13 以及编码子 16 附近，突变可累及粒细胞、单核细胞、红细胞及 T、B 淋巴细胞。

六、祖细胞培养

在体外干细胞培养体系中，患者外周血及骨髓的 CFU-MK 数量明显增多，外周血中 CD34 十造血祖细胞绝对数升高；其他造血祖细胞，包括 CFU-GM、CFU-E、单核细胞集落形成单位、CFU-MK、CFU-GM、BFU-E、CFU-GEMM 均有不同程度的增多，有人报告 PMF 患者血循环中多能干细胞和各系定向祖细胞比正常人增加 160 倍。

七、血清学检查

1. 尿酸　原发性骨髓纤维化患者中，病理处于造血细胞增生期的大多数患者，以及混合期的部分患者，由于造血组织总转化率明显增加，血清尿酸增高。另外，髓外造血累及肾上腺，可引起肾上腺皮质类固醇代谢紊乱和嘌呤代谢障碍，血和尿中的尿酸均升高。

2. 乳酸脱氢酶　由于无效红细胞生成而增高，见于部分骨髓纤维化患者。

3. 溶菌酶　部分骨髓纤维化患者血及尿溶菌酶含量可能增高。

4. 维生素 B_{12}、维生素 B_{12} 结合蛋白　部分骨髓纤维化患者血清维生素 B_{12}、维生素 B_{12} 结合蛋白可见增高。

5. 红细胞沉降率　由于基础代谢率增高，红细胞沉降率可轻度增快。

6. 碱性磷酸酶　继发性骨髓纤维化如为转移性骨癌，因其为骨病变，故其血清碱性磷酸酶多增高。

7. 胆红素　少数病例血清胆红素轻度升高，以间接胆红素为主，这可能和红细胞发生原位溶血，破坏增加，或肝功能损害有关。

8. 白蛋白　常降低。

9. 胆固醇　常降低。

10. 血钙　部分病例出现低钙血症，极少数患者伴有高钙血症。

11. 红细胞生成素　贫血患者血清EPO水平只有少数增加，大多在正常范围，而疾病活动和造血增加时则较低。

12. 组织胺　血中组织胺均见增高。

13. 前胶原氨基末端前肽　近年来血液前胶原氨基末端前肽（P-Ⅲ-P）测定已开始用于临床（P-Ⅲ-P）为Ⅲ型胶原合成过程中经酶作用的降解产物之一，用特异敏感的放射免疫法可检测之。原发性骨髓纤维化患者血中（P-Ⅲ-P）明显升高。

14. 肝功能　肝脏同脾脏一样，为髓外造血、髓样化生所致，而非肝细胞本身病变，故在相当长时间内肝功能良好。

15. 免疫学检查　许多免疫学检查提示免疫学异常。部分患者血清中免疫球蛋白尤其是IgA水平降低，淋巴细胞对植物血凝素的反应减弱，部分患者CIC增加，狼疮抗凝物、抗核抗体、类风湿因子和Coombs试验阳性，血小板相应抗体IgG和IgM增高，多克隆和单克隆免疫球蛋白存在和增加，补体被激活。

八、影像学检查

髓外造血肿瘤可经各种影像诊断检查，如CT、MRI、脊髓造影及正电子发

射断层扫描（PET）等进行定位、定性诊断。

（一）X线平片

由于骨髓纤维化可累及全身骨骼，故X线平片作为该病的诊断十分重要。骨髓纤维化患者的骨骼X线改变较为典型，胸正侧位片和骨盆平片对该病的诊断有较大意义。

30%~70%病例行X射线检查有骨质硬化的征象；典型的X射线表现是骨质致密度呈现不均匀性增加，并伴有斑点状透亮区，形成所谓“毛玻璃样”现象。可见到骨小梁变粗或模糊，骨髓腔狭窄、边缘不规则，骨膜呈不规则样或花边样增厚等。骨质硬化、骨小梁表面新骨形成及纤维基质钙化，可能是形成X射线骨质致密度增加的原因，至于透亮区可能与骨髓纤维化纤维组织增多有关。病变好发于长骨的干骺端，胸骨、肋骨、锁骨、股骨上端、肱骨、脊柱或骨盆尤为明显，但范围很少超过肘关节及膝关节的远端，少数病例颅骨也可见到骨髓纤维化病变的侵蚀。继发性骨髓纤维化如转移性骨癌，X线检查有广泛的溶骨现象。

1. 骨骼改变

（1）特征性表现　在股骨头、股骨颈和髋臼附近，以及在肱骨头、肱骨颈和肩胛盂附近最明显。病变的不同阶段，X线下的骨骼改变亦不相同。

①病变早期阶段：由于骨小梁模糊不清，病骨呈“毛玻璃样”。由于成纤维细胞的作用而致骨质吸收，同时表现为骨密度减低。另外，纤维组织慢性刺激和其本身的化生，以及成骨细胞的作用，骨小梁增粗、致密、融合，并呈骨硬化，以致骨密度逐渐增高，可见点条状高致密影，最终骨皮质与骨松质密度的差别减小甚至消失，上述改变以骨盆及股骨上端最为明显。本病约有40%~50%表现为轻度或中等均匀性骨密度增高，常对称出现。

②中晚期阶段：在骨密度增高的基础上，可出现颗粒状透亮区，其原因为在骨硬化的基础上，骨小梁间遗留少量未骨化的异常纤维组织所致。表现为边缘模糊不清的弥散性、大小不等的椭圆形透亮区，大者如瓜子，小者如米粒，散在分布于粗大、增白的骨小梁间。颗粒状透亮区发生在长骨者，其长轴与骨干长轴平行；发生在骨盆、肋骨、椎体或肩胛骨者，则与小梁的方向一致。

（2）椎体的骨密度变化　骨密度增加多呈斑点状，或呈毛玻璃样，少数可呈

“夹心椎”样改变。

（3）颅骨变化　可表现为硬化、透亮，或二者混合存在，常见内外板与板障界限消失，板障结构模糊，板障内可见斑点状透光区。

（4）骨外形改变　骨纤维化发生骨膜下新骨时，可引起轻微的骨外形改变，最常见于股骨的远侧和胫骨两端。骨皮质内层和骨内膜增生以及骨松质硬化，最终可导致髓腔狭窄，以致闭塞。

（5）手足骨变化　手足骨极少有改变。

（6）其他　罕见的病例在骨质局部由于并发粒细胞肉瘤，出现溶骨性损害。

2. 继发病变的 X 线改变

（1）痛风　髓外造血累及肾上腺后，可引起肾上腺皮质类固醇代谢紊乱和嘌呤代谢障碍，血和尿中的尿酸均升高。过多的尿酸盐沉积在关节软骨下和关节周围的软组织中，可形成典型的痛风改变，与原发性痛风难以鉴别。在随访观察中，继发性痛风远较原发性痛风发展迅速。常表现为自第一跖趾关节开始的关节软组织肿胀；随着病情的进展，骨皮质出现硬化或多处波浪状凹陷或小花边状骨膜反应；以后关节周围软组织出现钙化影，邻近骨皮质受到侵蚀破坏，骨性关节面不规则或呈穿凿状破坏，边缘锐利，周围无硬化，严重者多个破坏区相互融合，呈蜂窝状。关节间隙不变窄为其特征，也可并发关节半脱位。

（2）贫血性心脏病　由于长期的慢性贫血，少数骨髓纤维化患者后期可出现心肌损害、变性和心脏增大，发展为贫血性心脏病。

（3）肺间质纤维化　两肺纹理增多、紊乱，呈网格及小颗粒状改变。

3. X 线鉴别诊断

本病应与并发骨硬化的有关疾病鉴别。

（1）氟骨症　该病多伴有广泛的韧带、肌腱、骨间肌（膜）及关节囊的钙化，有氟斑牙和氟病流行区等特点。

（2）石骨症　发病年龄较轻，骨质密度特别高，多为均匀一致性，见不到骨小梁，长骨和扁骨均可见“骨内骨”表现和脊椎体三层分层状改变是其特点。

（3）畸形性骨炎　常有骨骼外形改变。

（4）骨硬化性转移癌　非弥漫性病变，通常有原发病史。

继发性骨髓硬化症有阳性改变时，与原发性骨髓硬化症鉴别有时较为困难，须结合病史，全面综合分析。

（二）CT 表现

计算机断层扫描（CT）检测显示骨改变不如 X 线平片，主要表现为骨质硬化及粗大的骨小梁之间伴有弥散性小的骨质吸收区。CT 可显示髓外造血组织异常或髓外异位造血组织增生（EMH），如肝脾肿大及其他软组织肿块等类肿瘤样髓外造血，系良性病变。这是因为正常造血受到抑制，身体的潜在造血组织如脾脏、肝脏、纵隔及肾上腺等髓外部位便承担起髓外造血的代偿作用，导致这些器官的代偿性肿大，是骨髓造血功能不足的生理性补偿。CT 平扫主要表现为较均质稍低密度，增强 CT 表现为轻度较均匀强化，髓外造血组织呈多发结节状、分叶状软组织实性肿块，呈类肿瘤样改变；椎旁及后肋旁病灶可呈半圆形、丘状、宽基底附于椎旁及后肋旁，边缘清晰光滑，可融合成团形成病灶较大者，也可呈小结节状，无明显融合；胸膜病灶可表现为局部增厚及 / 或胸腔积液。

（三）核磁共振

现在发现核磁共振可早期区别骨髓造血区是否存在骨髓纤维化，因此 MRI 检查结果，尤其近端骨的 MRI，有可能成为判断骨髓纤维化临床病变分期及评价疾病进展的客观依据。由于骨髓纤维化患者正常的骨髓脂肪被纤维组织取代，在 MRI 表现为 T1WI、T2WI 均呈低信号，这一改变是诊断本病的较特异征象。

MRI 对 EMH 诊断有较大帮助，可清晰显示病变部位及范围。表现为 T1WI 病灶呈较均匀稍低信号，T2WI 病灶表现为较均匀稍高信号，部分结节状病灶周围见环形高或低信号，边缘规整；增强扫描 T1WI（Gd-DTPA）显示病灶晚期呈轻 - 中度强化。

（四）放射性核素检查

放射性核素骨髓扫描可发现有骨髓纤维化改变的红髓不能显示放射浓缩区，而肝、脾等髓外造血区却积累大量放射性核素。

用 99mTc- 硫胶体、99mTc- 植酸钠被骨髓、脾、肝等摄取而出现放射浓缩区，能满意显示骨髓的单核巨噬系，并揭示其功能。正常人躯干骨、长骨远端、脾脏及肝脏均能显影。骨髓纤维化时大部分病例骨骼不显像，或显像明显减弱，仅肝、脾等部位有大量 99mTc 积聚而出现大片放射浓缩区。在骨髓纤维化患者可见脾及肝脏等髓外造血部位积聚了大量 99mTc，而膝关节部位因骨髓纤维化病变仅见微弱显影，在躯干及长骨近端则不能显影。有学者主张应用 nanocolloid，一种直径＜ 0. 1μm，称纳米蛋白或纳米胶体的蛋白颗粒进行骨髓显像，正常情况下躯干骨、中轴骨近端及肝脏可见放射性浓聚，而骨髓纤维化患者由于躯干骨的骨髓被纤维组织取代，放射性浓集减少，显影不良，如患者出现四肢远端放射性蓄积，则提示四肢远端有扩张现象。

国内外发现 2 例骨髓纤维化患者进行的 99mTc-MDP 全身骨显像表现为超级骨显像，显像剂在骨和软组织中的摄取对比增加，骨影普遍增浓，尤以四肢长骨及关节为著，且长骨放射性分布不均，可见多发异常放射性摄取浓聚灶，双肾显影极淡，膀胱内无显像剂滞留，呈超级骨显像表现。

59Fe、111in- 氯化铟，用作骨髓显像也可显示正常人的造血系，放射性铁主要分布于中轴骨架，肝、脾则仅有少量放射性蓄积，如脾区放射分布提高，则提示有髓外造血可能。111in- 氯化铟，在肝、脾内浓聚较少，但可清晰显示胸椎图像，有助于该部位放射性分布状况的判别。

第三节　诊断标准

一、原发性骨髓纤维化的诊断标准

典型的慢性原发性骨髓纤维化诊断并不困难，凡中年以上有不明原因的巨脾或进行性脾肿大表现，外周血出现幼粒细胞、幼红细胞、泪滴状红细胞的患者，就要考虑患本病的可能，应做骨髓穿刺涂片及骨髓穿刺活检以明确诊断，我们采用螺旋头切刀式骨髓活检针，可同时进行骨髓穿刺和活检，安全简便。如有上述的脾肿大并外周血出现幼粒细胞、幼红细胞，骨髓穿刺呈“增生低

下”或“干抽”现象者应补做骨髓活检病理切片以证实患本病。由于骨髓纤维组织增生病变可能分布不均匀，一次活检未证实有骨髓纤维化，而临床、血象及骨髓涂片较符合的患者应换部位再穿刺活检。活检见到骨髓中有明显的网状纤维胶原和胶原纤维增多是确诊本病的主要依据，以浸银的网状纤维染色比苏木精 - 伊红染色更能显示网状纤维的增生。曾做脾脏切除术者，如脾脏组织呈现有巨核细胞、粒细胞及红细胞等髓外造血现象亦为诊断本病依据之一。精确的诊断可以指导 PMF 的治疗及判断预后。现就过去不同版本原发性骨髓纤维化诊断标准作以阐述。

（一）2014 年欧洲血液学会（EHA）年会关于 PMF 的诊断标准

1. 临床表现　典型的临床表现包括脾脏显著增大。

2. 血常规　幼红、幼粒细胞性贫血，血涂片可见泪滴样红细胞。

3. 骨髓穿刺　常干抽。

4. 骨髓活组织检查　主要病理改变为骨髓纤维化，以及非均匀一致的纤维组织（网硬蛋白）。

5. X 线检查　呈现不同程度的骨硬化，表现为骨质密度增加，并伴有斑点状透亮区。

6. 患者寿命明显缩短。

7. 需排除其他引起 MF 的疾病，如慢性粒细胞白血病、毛细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、感染（结核、利什曼原虫）、辐射、系统性硬化病、系统性红斑狼疮等。

虽然有未分类型骨髓增殖性肿瘤（myeloliferative neoplasm，unclassifiable，MPN-U），但目前尚无足够的信息能够对 MPN-U 做出治疗管理建议，关于早期纤维化或 MF 前期的诊断也存在争议。如果已经排除了其他疾病所致的反应性 MF，就应尽可能运用相关的诊断信息，如 JAK2V617F、CLAR 突变等，对 MPN 进行分类，根据临床表现、骨髓形态学、细胞遗传学和分子遗传学等综合证据诊断 PMF（图 6-1）。

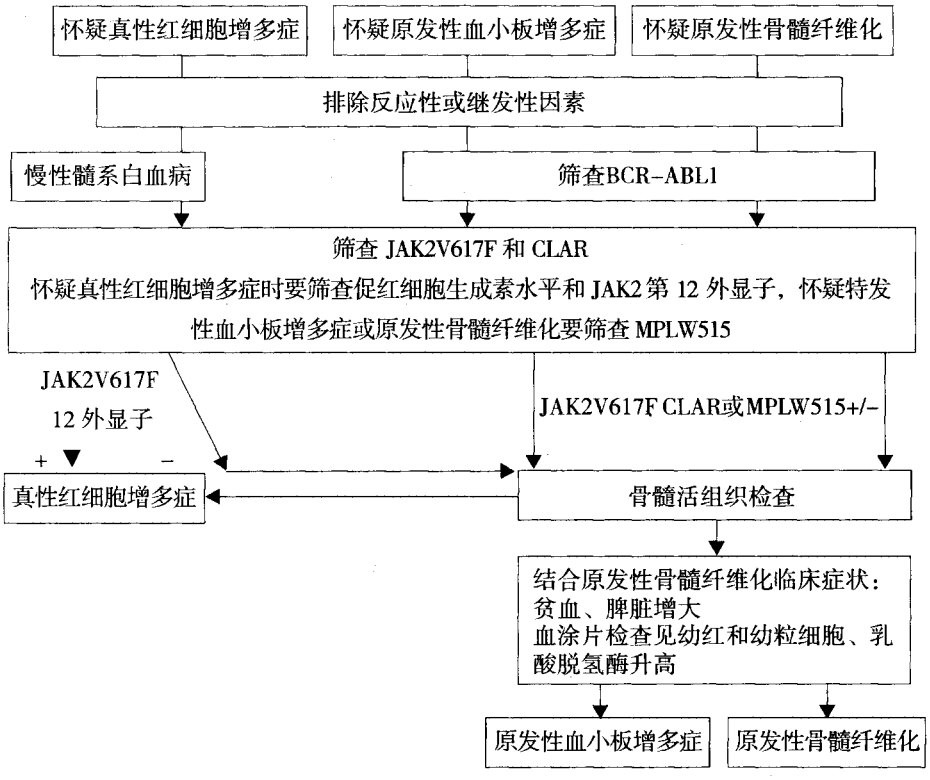


图 6-1 骨髓增殖性肿瘤诊断流程示意图

（二）国内张之南等制定的诊断标准（1991 年）

1. 脾明显肿大。

2. 外周血出现幼粒细胞和（或）有核红细胞，有数量不一的泪滴状红细胞，病程中可有红细胞、白细胞及血小板的增多或减少。

3. 骨髓穿刺多次“干抽”或呈“增生低下”。

4. 脾、肝、淋巴结病理检查有造血灶。

5. 骨髓活检病理切片显示骨髓纤维组织明显增生。

上述第 5 项为必备条件，加其他任何两项，并能排除继发性骨髓纤维化及急性骨髓纤维化者，可诊断为慢性 PMF。

（三）美国真性红细胞增多症（PV）研究协作组诊断标准（1983 年）

美国真性红细胞增多症（PV）研究协作组（the Polycythemia Vera Study Group，PVSG）制定的诊断标准（1983 年）：

1. 脾肿大。

2. 外周血涂片有幼稚粒、红细胞。

3. 红细胞数正常，Ph’染色体阴性。

4. 取材良好的骨髓活检切片中，纤维组织占 1/3 以上。

5. 除外其他全身性疾病。

（四）意大利骨髓纤维化研究协作组的诊断标准（1999 年）

意大利骨髓纤维化研究协作组（Italian Cooperative Study Group on Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia，ICSG on MMM）制定的诊断标准（1999 年）：

1. 必备条件

（1）弥漫性骨髓纤维化。

（2）无 Ph 染色体或外周血检测不出 BCR/ABL 融合基因。

2. 非必备条件

（1）脾脏肿大。

（2）大小不均性红细胞异形症伴泪滴状红细胞。

（3）外周血出现粒细胞。

（4）外周血出现幼红细胞。

（5）骨髓中出现成簇的原巨核细胞和异常巨核细胞。

（6）髓样化生。

国内诊断标准中提出脾、肝、淋巴结等髓外造血较有意义，但实际临床工作中往往难以执行。因此，仍强调骨髓活检病理显示纤维化为最主要的诊断依据，其他各项均为参考条件，并在除外继发性及急性者后才能最后诊断为原发性骨髓纤维化。

PVSG 诊断标准中强调应排除真性红细胞增多症，故提出诊断时应注意红细胞数正常，但原发性骨髓纤维化为骨髓增殖性疾病之一，实际临床中部分早期患者红细胞数可轻度升高，骨髓纤维化发展至晚期，骨髓造血功能衰竭，又可发生贫血。故将红细胞数正常纳入骨髓纤维化诊断标准中不甚妥当。

PVSG 诊断标准还强调骨髓活检切片中纤维组织占 1/3 以上，但在 PMF 早期各系造血细胞大多显示增殖，纤维组织有时尚达不到 1/3。只要有纤维组织明

显增生，结合其他条件，仍可诊断为 PMF。因此在同国内及意大利诊断标准中，对骨髓纤维组织增生状况未强调程度。

国内和意大利诊断标准均强调了外周血中出现泪滴状红细胞的内容，因为这是原发性骨髓纤维化的重要特征之一，可出现于每一油镜视野之中，反映了脾窦内皮细胞增殖的病理特点，内皮细胞增殖后向窦内凸出，窦腔随之缩小，红细胞通过受阻，被挤压变形而成泪滴状。有临床报告，脾切除后泪滴状红细胞可消失。

国外两个诊断标准均强调了 Ph' 染色体阴性对于诊断原发性骨髓纤维化极为重要，这可能有利于区分慢性粒细胞白血病继发的骨髓纤维化。

二、急性骨髓纤维化的诊断标准

对急性骨髓纤维化尚无统一的诊断标准，目前已将其并入急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）范畴，在 FAB 分类、分型中命名为急性巨核细胞白血病，即 AML-M7。对起病急促、病情凶险的骨髓纤维化患者应警惕为急性骨髓纤维化的可能。

第四节　骨髓纤维化的鉴别诊断

一、骨髓增殖性疾病

慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和慢性原发性骨髓纤维化（PMF）均属骨髓增殖性疾病范畴。在前三种 MPD 的病程中，尤其是晚期均可合并骨髓纤维化，故应鉴别清楚。

（一）慢性粒细胞白血病

原发性骨髓纤维化和慢性粒细胞白血病的病程中均可见有脾大，外周血出现幼稚粒细胞、幼稚红细胞，部分慢性骨髓纤维化患者亦有白细胞数增高，随着病情的进展，许多 CML 晚期病例常伴有明显的骨髓纤维化，甚至有些患者在初诊时即可有骨髓纤维组织显著增多，故原发性骨髓纤维化与慢性粒细胞白血病最

为相似。二者的鉴别点主要集中于：CML 在 SMF 之前有较长的白血病病程、Ph 染色体阳性、BCR/ABL 融合基因阳性、NAP 积分正常或减少，以及红细胞形态学正常，无泪滴状红细胞。详见表 6-1。

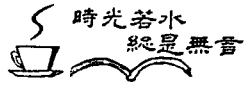


表 6-1　慢性原发性骨髓纤维化与慢性粒细胞白血病的鉴别

鉴别点	原发性骨髓纤维化	慢性粒细胞白血病
发病年龄	50~60 岁多见	20~40 岁多见
白细胞计数	大多数＜ 50×10^9/L	可达 100×10^9/L 以上
脾脏大小与白细胞数	不呈正比	呈正比
外周血分类	约 70% 有中幼粒细胞、晚幼粒细胞，有核红细胞多为泪滴状红细胞，且数量较多	几乎全部患者有中幼粒细胞、晚幼粒细胞，有核红细胞数量少或无
骨髓干抽	约有 30%	少
骨髓象	有核细胞增生正常或低下	有核细胞明显增生，中、晚幼粒细胞明显增多
骨髓病理	大量纤维组织增生，造血组织逐渐减少，巨核细胞增多	各系列细胞增生，尤以中幼粒细胞和晚幼粒细胞显著增生
脾脏病理	呈髓外造血	以幼粒细胞增生为主
NAP 积分	增高或正常，少数降低	减少或消失
染色体检测	约 40% 患者有 C 组三倍体，ph 染色体（-）	90% 患者 ph 染色体（＋）
血清维生素 B_{12} 和 B_{12} 饱和结合力	正常或偏高	明显增高
X 射线	骨密度伴斑点状透明区	大多正常，少数溶骨病变

（二）真性红细胞增多症

真性红细胞增多症病理上以骨髓红、粒、巨核细胞三系同时增生为特点，临床上以红细胞数及容量显著增多，伴中性粒细胞及血小板增多为特征，出现多血质及高黏滞血症引起的一系列症状和体征，常伴脾肿大。PV 与 PMF 病程中均可见有脾大，且 PV 晚期，约 15%~20% 的病例伴继发性骨髓纤维化，而部分原发性骨髓纤维化患者病程中红细胞增多，甚至红细胞容量也升高，故在 PV 晚期或合并 SMF 时，二者易于混淆。鉴别点主要集中于：PV 在发生 SMF 前有一很

长的红细胞增多和红细胞容量升高的病程、有多血质的临床征象、通常无畸形及泪滴状红细胞、外周血少见幼稚粒、红细胞。此外，有学者报道，合并 SMF 的 PV，其病情发展远快于 PMF，平均 3 年后死亡，其中 25%~50% 进展为急性白血病。

（三）原发性血小板增多症

原发性血小板增多症以骨髓巨核细胞持续增生和血小板增多为特征，临床上常伴脾肿大、出血或血栓形成。ET 与 PMF 在病程中亦均可见有脾大，且 ET 晚期也常伴 SMF，而部分 PMF 患者病程中亦会出现血小板明显升高。二者鉴别点主要集中于：ET 在发生 SMF 前有很长的以血小板升高为主要特征的病程、可伴血栓栓塞或出血性并发症、通常无畸形红细胞及泪滴状红细胞、血象中少见幼稚粒细胞、幼稚红细胞。ET 发展为 SMF 者远少于 CML 及 PV。

二、急性白血病

部分急性骨髓纤维化及少数慢性骨髓纤维化周围会出现原粒及早幼粒细胞，需和急性白血病相鉴别。急性白血病一般以青年、儿童发病较多，骨髓原粒细胞显著增多，巨核细胞及红细胞明显减少，即使合并骨髓纤维化也以原粒细胞增多为主，上述现象和急性骨髓纤维化有显著不同。虽少数慢性骨髓纤维化的周围可出现原粒及早幼粒细胞，但这些病例的骨髓并不会出现大量原始细胞，此和急性白血病的表现有所不同。

三、机械性损伤

活检时造血组织的机械损伤也可使细胞的核变为梭形，形如纤维细胞。但损伤所引起的核形态很不规则，结构也不清楚，而且细胞间没有网状纤维的增加，这些现象和骨髓纤维化所见有所不同。

四、继发性骨髓纤维化

（一）肿瘤性疾病

慢性原发性骨髓纤维化需和各种原因引起的骨髓纤维化特别是癌肿骨髓转

移、骨髓瘤、淋巴瘤等相鉴别，主要区别在于寻找原发病灶，骨髓活检寻找癌细胞。X射线表现为癌肿所引起的骨硬化，范围小，且不对称，并有显著的溶骨性改变等。

（二）其他血液系统疾病

几乎所有造血干细胞疾病均可伴骨髓纤维组织增生，但大多为网状纤维，很少有胶原纤维增生。目前认为纤维化是一种反应性应答，在诊断骨髓增生异常综合征或急性白血病时，发现伴SMF者可达30%~72%，但严重者仅占10%。

MDS伴MF患者具备典型的MDS特点为，全血细胞减少，两系或一系减少，脏器多不肿大，幼粒幼红血象，骨髓常干抽，骨髓有核细胞增生活跃或减低，红系病态造血，巨幼样变，可有早幼红细胞岛。粒系见pelger样畸形，中性粒细胞颗粒减少或无。巨核细胞系病态造血最明显，巨核细胞增多，呈小巨核及核分叶少，原始巨核细胞不多。骨髓病理组织学检查骨髓增生活跃或减低；巨核细胞增多，呈小巨核，高核浆比例，单个核或双叶核细胞。网硬蛋白增生，Gomori染色（++~++++），胶原纤维不多，Masson染色（-），可见前体幼稚细胞异位（ALIP）。组织化学染色及免疫表型检测均难以定型。骨髓纤维化程度轻且以网状纤维为主，大多数情况下不难和PMF区别。

伴骨髓纤维化的MDS常进展迅速，临床过程凶险，易发展为急性髓系白血病，化疗效果差，大多在1年内死亡。有人认为这是急性骨髓纤维化的一种特殊类型，也有作者提出此为PMF转化为AML过程中的加速期。目前均无定论。

五、急性骨髓纤维化

急性骨髓纤维化患者骨髓穿刺常呈“干抽”，或涂片显示增生减低，可伴少量原始细胞或不伴原始细胞；外周血常呈全血细胞减少，无泪滴状红细胞，但伴少量原始细胞；骨髓活检则显示类型难以确定的原始细胞浸润，伴明显纤维化。此种原始细胞在电镜下观察，血小板髓过氧化酶染色阳性；骨髓免疫表型或组化染色检查，血小板糖蛋白GP Ⅱb/Ⅲa（CD41）及GP Ⅰb（CD61）阳性；患者临床进展迅速，化疗效果差，常于短期内死亡。文献中先后定名为恶性骨髓纤维化及AMF。由于上述组织化学染色及免疫表型或组化染色检查已确定该种原始

细胞系巨核细胞来源，故目前已正式定名为急性巨核细胞白血病。FAB 分类属 AML 的 M7 型，约占 AML 的 5%。其淋巴结、肝、脾肿大均少见。根据 AMF 的临床起病急、脏器浸润轻、上述形态学及免疫表型或组化染色等特点，不难和 PMF 鉴别。

六、各种不同病因引起的巨脾

由于慢性原发性骨髓纤维化临床上有明显的脾肿大，部分病例外周血细胞低，外周血不出现幼红细胞及幼粒细胞，故极易诊断为慢性肝病合并肝硬化、肝纤维化、脾功能亢进或诊断为原因不明巨脾，甚至做了脾切除术。故对中年以上的巨脾患者，应当反复检查外周血象有无幼稚细胞，并应及时作骨髓穿刺及活检以明确诊断。因而应与脾肿大的疾病如其他骨髓增殖性疾病、继发性骨髓纤维化及各种不同病因引起的巨脾相鉴别，前二者已于前述，现将其他几种伴脾大的疾病予以阐述。

（一）肝硬化

该病虽可有脾肿大，但根据以往肝病史，周围血中不出现幼红细胞和幼粒细胞，骨髓涂片呈现有核细胞明显增生的脾亢表现，不难明确诊断。

（二）斑替综合征

以巨脾为主要表现的 PMF，尤其伴外周血细胞减少和 / 或门静脉高压症时，易和斑替综合征混淆。仔细检查血涂片，发现幼稚粒、红细胞为鉴别要点，困难病例需经骨髓活检才能区别。

（三）慢性淋巴系白血病

包括慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）、慢性幼淋巴细胞白血病（chronic prolymphocytic leukemia，CPLL）及毛细胞白血病（hairy-cell leukemia，HCL），均可伴巨脾，尤其是 HCL 常伴骨髓穿刺“干抽”易和 PMF 混淆。仔细检查血涂片是鉴别的关键，CLL、CPLL 均以淋巴细胞为主，后者还可出现幼稚淋巴细胞；HCL 可查见毛细胞，有困难时需经相差显微镜及电镜鉴别。而 PMF 则以幼稚粒、红细胞为特点，进一步行骨髓穿刺及活检可明确区分。

七、骨髓病性贫血

骨髓转移癌（其中腺癌最多见）、弥漫性不典型分枝杆菌感染可伴发贫血、幼稚粒、红细胞血象，骨髓也可伴发纤维化，故有时需和 PMF 鉴别。原发病确诊及骨髓中找到肿瘤细胞和分枝杆菌为鉴别要点。另有报告，肿瘤伴 SMF 者，尿羟脯氨酸排量增加，而 PMF 或不伴 SMF 的肿瘤患者则正常。

参考文献

1. 郭英辉，孟海祥．急性骨髓纤维化探讨：7 例报告及文献复习．浙江医学情报．1990，（1）：34-36.
2. 扬光，殷风华，韩捧银，等．以广泛肺间质纤维化为突出表现的原发性骨髓纤维化一例．临床放射学杂志．2003，22（10）：897.
3. 李航．慢性原发性骨髓纤维化表现为多浆膜腔积液 1 例报告．中国综合临床．2005，21（7）：610.
4. 刑燕，郭杰，吴经江．以皮肤损害为主要表现的骨髓纤维化 22 例．中国皮肤性病学杂志．2005，19（7）：400.
5. 阎明，张茂宏．以门静脉高压为主要表现的骨髓纤维化回顾分析．中华血液学杂志，1998，19（10）：551.
6. 刘维花，李慧，梁玉萍，等．原发性骨髓纤维化合并食管静脉曲张破裂出血 1 例．中国老年学杂志．2014，34（1）：532-533
7. 刘玉兰，肖玉斌．非肝硬化性门脉高压病因分析．北京医学．2001，32（2）：105-107.
8. 王伟光，纪树荃，孟如松，等．急性骨髓纤维化 1 例报告．空军总医院学报．1990，6（3）：184.
9. 王兴茂，王敬亮，丛景惠．儿童骨髓纤维化一例报告．临床误诊误治．1999，12（1）：20.
10. 杨兴惠．小儿原发性骨髓纤维化一例．临床放射学杂志．1996，15（6）：376.
11. Ogawa S，Doishital，Yamazaki Y，et al. Primary myelofibrosis associated with portal venous thrombotic occlusion and cavemous transformation around the biliarg tree. J Clin Gastroenterol. 1987，9（1）：115.
12. Schmitt-Graff A，Borchard F，Winkelman M，et al. Portal vein aneuryxn and liver fibrosis in myelofibrosis. Dtsch Med Wochenschr. 1982，107（51-52）：1969.
13. 单渊东，张之南．骨髓纤维化．医学理论与实践．1990，3（3）：1-4.
14. 马国丽，刘希龙，王乙，等．中性粒细胞碱性磷酸酶（NAP）对骨髓增殖性疾病（MPD）诊断价值研究．中国现代药物应用．2010，4（12）：141-142.
15. 陈文杰，陈辉树，主编．造血系统疾病临床病理学．北京：北京医科大学中同协和医科大学联合出版社．1997，3-8，59-60.
16. 浦权，杨梅如．血液病骨髓诊断病理学．北京：科学出版社．2002：23-24.

17. 周凡，李艳平，郭步云，等．7174 例血液病患者骨髓涂片与骨髓活检对比分析．沈阳部队医药，2011，24（3）：156-159.
18. 张之南，单渊东，李蓉生，等．协合血液病学．北京：中国协合医科大学出版社．2004：598-599.
19. 张志宏，范嘉琏，石国英，等．血液病患者骨髓纤维化组织和骨小梁变化的观察．中华血液学杂志，1993，14：468-471.
20. 王旭庚，王越田，亚宁，等．小剂量沙利度胺治疗原发性骨髓纤维化的骨髓形态观察．临床血液学杂志，2009，22（9）：497-498.
21. 宋鲁燕，钱林生．原发性骨髓纤维化发病机理及预后因素的研究现状．国外医学输血及血液学分册．1998，21（1）：29-32.
22. 李萍，黄金文．原因不明髓样化生发生机制．国外医学输血及血液学分册．2005，28（1）：27-30.
23. Maschek H，Georgii A，Kaloutsi V，et al. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes：a retrospective study of 352 patients. Eur J Haematol. 1992，48（4）：208-214.
24. Dewald GW，Wright PI. Chromosome abnormalities in the myeloproliferative disorders. Semin Oncol. 1995，22（4）：341-354.
25. Dupriez B，Demory JL，Lai JL，et al. Prognostic classification of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 1989，73（1）：136-137.
26. Reilly JT，Wilson J，Barnett D，et al. Karyotypic and ras gene mutational analysis in Primary myelofibrosis. Br J Haematol. 1994，88（3）：575-581.
27. Wang JC，Lang HD，Lichter S，et al. Cytogenetic studies of bone marrow fibroblasts cultured from patients with myelofibrosis and myeloid metaplasia. Br J Haematol. 1992，88：184-188.
28. Teffri A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. N Eng J Med. 2000，342（17）：1255-1265.
29. Hasselbalch H，Janker P，Horsisv-Petersen K，et al. Procollagen type Ⅲ aminoterminal peptide in serum in Primary myelofibrosis and allied conditions：relation to disease activity and effect of chemotherapy. Am J Haematol. 1990，33（1）：18-26.
30. Apaja-Sarkkinen M，Autio-Harmainen H，Alavaikko M，et al. Immuno histochemical study of basement membrane proteins and type Ⅲ procollagen in myelofibrosis. Br J Haematol. 1986，63（3）：571-580.
31. 王孝廉，王晖．原发性骨髓纤维化骨髓活检的临床意义．山西医药杂志．2000，29（1）：65-66.
32. 李华珠，陈辉树，刘庭桢，等．330 例骨髓纤维化病理临床资料分析．湖南医学．1996，13（4）：226-227.
33. Donald M，McCarthy. Annotation. Fibrosis of the bone marrow：content and causes. Br J Haemotal. 1985，59（1）：1-7.
34. Smith RE，Chelmowski MK，Szabo EJ. Myelofibrosis：a concise review of clinical and pathologic features and treatment. Am J Hematol. 1988，29（3）：174-180.
35. 刘军，罗云．类肿瘤样髓外造血的 CT 及 MRI 表现：1 例报告并文献复习．中国医学影像技

术 . 2012，28（6）：1239-1241.

36. 贾鹏，李爱梅，郭万华 . 99mTc-MDP 骨显像对骨髓纤维化诊断的临床应用价值 . 江苏医药 . 2012，38（21）：2585-2586.
37. Pour MC，Simon-Corat Y，Horne T. Diffuse increased uptake on bone scan：super scan. Semin Nucl Med，2004，34（2）：154-156.
38. 解朋，黄建敏，潘莉萍，等 . 骨髓纤维化症骨显像表现为超级骨显像 1 例 . 中国临床医学影像杂志 . 2011，22（1）：73-74.
39. 陈文杰，陈辉树 . 造血系统疾病临床病理学 . 第 1 版 . 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社 . 1997：60.
40. 高春芳，陆伦根 . 纤维化疾病的基础和临床 . 第一版 . 上海：上海科学技术出版社 . 2004：540-555.
41. 张丹凤，潘崚 . 原发性骨髓纤维化诊疗进展：第 19 届欧洲血液学会年会报道 . 白血病 · 淋巴瘤 . 2014，23（9）：525-529.
42. Care N. Harrison. Management of essential thrombocythemia，polycythemia vera，myelofibrosis：a practical and future directions//Education Program For The 19th Congress of the European Hematology Association，Milan. 2014：265-274.

第七章　中医药治疗

第一节　辨证治疗

关于骨髓纤维化的治疗，古代文献均围绕“积聚”论述，如《景岳全书》：“治积之要在知攻补之宜，而攻补之宜当于孰缓孰急中辨之，凡积聚未久而元气未报者，治不宜缓，盖缓之则养成其势，反以难治，此其所急在积，速攻可也。若积聚渐久，元气日虚，此而攻之，则积气本远，攻不易及，胃气切近，先受其伤，愈攻愈虚。”《医学心悟》：“治积聚者，当按初、中，末之三法焉。邪气初客，积聚未坚，直直消之，而后和之；若积聚日久，邪盛正虚，法从中治，须以补泻相兼为用；若块消及半，便从末治，即住攻击之药，但和中养胃，导达经脉，荣卫流通，而块自消矣。更有虚人患积者，必先补其虚，理脾，增其饮食，然后用药攻其积，斯为上治，此先补后攻之法也。”

文献资料反映此病中医药治疗鲜见。在现有的文献报道中，现代医家根据不同的辨证思路、治疗原则和治疗方法亦有不同，或针对单病机治疗，或分型论治，现分述如下。

一、单病机治疗

（一）热瘀阴亏

解放军中医血液病研究所黄世林教授基于骨髓纤维化之病热瘀伤阴或毒热内蕴、精亏髓损的基本病机，辨证为热瘀阴亏，《难经》云：“损其肾者益其精。”《医学心悟·痿》亦云：“不外……养阴清热而已。”治疗以解毒清热、滋养肾阴立法，兼以益气、活血、软坚、除瘀，在临床治疗中，依病期、病势，调其偏

重。“正虚标实”贯穿本病的始终，在不同病理阶段主次不同，治疗应注重辨证施治与整体观念结合的原则，根据病程的不同时期、正邪虚实的主次不同，采用不同的治疗方法。体现急则治其标，缓则治其本，或标本兼治的原则。一般在病程早期，毒热炽盛，正气尚未大虚，以实证为主，治疗应以攻为主；中期毒热尚盛，正气已虚，虚实夹杂，多以标本兼顾，祛邪扶正为主，晚期正气大虚，不足以抗邪，则以扶助正气为主。因患者发病早期难以发现此病，至肝脾肿大方始就诊，表现脾（和/或肝）肿大，轻度贫血而无明显临床症状，此时以脾肾两虚为本，瘀血为标，治疗以清热解毒、活血软坚为主，兼以健脾益肾，补气养阴。后期患者病久，精亏髓少，气血阴阳俱虚，以虚为主，故治疗以扶正为主，宜补肾养阴、益精填髓。实践证明，中药可以抑制纤维组织增生，改善造血微环境，缩小肿大的肝脾，改善贫血症状，恢复骨髓造血功能，以达到治愈目的。治疗原发性骨髓纤维化患者12例，坚持系统治疗1年以上，治愈4例，好转6例，进步2例，总有效率达100%。

（二）热毒蕴肝、瘀血阻滞

采用分阶段治疗，在疾病早期以清热解毒、活血散结、驱邪为主；疾病后期扶正祛邪、补肾填精、清热解毒、活血化瘀。蔡寅宵运用其研制的“乾坤胶囊”“再生胶囊”“消瘤散结膏”等纯中药制剂，治疗原发性骨髓纤维化12例，结果好转达1例，进步8例。并证实，中药可以抑制纤维组织增生、缩小肿大的肝脾、恢复骨髓造血功能、改善贫血症状。

（三）肾虚

“肾藏精”“肾主骨生髓”，肾精亏损则骨髓不充、髓虚则精血不能复生。肾精虚损，肾阳不振则不能荣养他脏，使他脏均虚；《难经》云：“损其肾者益其精。”因而确立了治疗原发性骨髓纤维化之大法为补肾活血化瘀法，标本同治以达填精益髓滋其生化之源。肾阳虚瘀血型，治宜补阳益肾、益气养血、活血化瘀；肾阴虚瘀血型，治宜滋阴补肾、益精生血、活血化瘀。在活血化瘀药的运用方面，亦有其独特观点：原发性骨髓纤维化的早期患者无出血倾向的在补肾的基础上视瘀血轻重不同程度酌情选用川芎、红花、丹参、三棱、莪术、龟板、鳖甲、水蛭等，待腹中积块逐渐缩小、活血化瘀药物逐渐减轻药量，不可再用峻烈

活血之品。最后以养血和血调理善后。对晚期患者有出血倾向的以散瘀止血软坚散结之法治之。可酌情选用大黄、赤芍、三七、夏枯草、生牡蛎、鳖甲、龟板。切记“大积大聚，何其犯也，衰其大半而止”。《素问·六元正纪大论》云：“勿使太过不及。”做到切合病机恰到好处，才能提高疗效。治疗原发性骨髓纤维化患者5例，获得较好疗效。

（四）肾虚痰瘀内积

治疗当标本兼顾，确立补肾养血、消瘀化积治则。即以滋养气血、温阳补肾为主，药用党参、黄芪、当归、阿胶、菟丝子、熟地、五味子，又配合消瘀化积、祛痰除湿药物，如丹参、山慈菇、半枝莲、白花蛇舌草、白术、茯苓等药。酌情化裁，浓煎长期服药。杨艳萍拟方：黄芪24g，五味子、菟丝子、丹参、当归、炒山楂、炒神曲各15g，阿胶（烊化）、白术各10g，茯苓、熟地各12g，沙参、白花蛇舌草各30g，山慈菇、半枝莲各20g，甘草3g。有出血倾向者加仙鹤草30g，藕节10g；脾区胀痛者加郁金9g、元胡10g。14天为1个疗程。全部观察病例均坚持服用2~4个疗程。治疗9例骨髓纤维化患者，8例一般状况明显改善。

（五）脾肾亏虚、肝郁血瘀

代喜平等依据“肾主骨髓”和“肝主疏泄”的中医理论，认为本病既有面色苍白、心悸气短、倦怠乏力、低热汗出、腰腿酸软等“髓劳”之脾肾精气亏损，气血虚衰的表现，也有胁下积块、坚硬不移、脘腹胀痛等“癥积”之肝气郁滞，淤血内结征象，其辨证总属本虚标实，虚实错杂之证。治疗应以补肾健脾、疏肝化瘀为大法，以滋其源泉，散淤消积，标本兼顾。拟方：边条参15g，炙黄芪20g，仙灵脾15g，补骨脂15g，鸡血藤30g，柴胡15g，紫丹参30g，莪术30g，三棱30g，红花15g，桃仁15g等。治疗骨髓纤维化20例，好转6例，进步11例，无效3例，总有效率85%。

（六）瘀血内停型

因瘀血内停贯穿本病的始终，故整个疗程的治疗均注重活血化瘀疗法，再据不同辨证分型，确立不同治法及方药。

1. 痰瘀阻滞型

治宜活血化瘀，健脾化浊。方用血府逐瘀汤合甘姜苓术汤加减。药用：干

姜 3g，猪苓 30g、茯苓 30g，白术 9g，白豆蔻 6g，当归 12g，桃仁 9g，红花 6g、川芎 13g、牛膝 12g，王不留行 15g，枳壳 12g，柴胡 12g。

2. 气血亏虚型

治宜活血养血、调补肝肾。方用补檀生血汤（自拟方）：仙鹤草 30g，生黄芪 15g，党参 15g，熟地黄 12g，当归 12g，川芎 12g，鸡血藤 15g，黄精 12g，补骨脂 12g，肉苁蓉 12g，生何首乌、制何首乌各 15g，制女贞子 12g，墨旱莲 12g，蒲公英 15g，焦山楂、焦神曲各 15g。

活血化瘀是中医治疗血液病的一种广泛应用的治疗原则，临床上已取得满意的疗效。瘀血的存在是应用此法治疗的前提。普遍认为，瘀血是该病的基本病机之一，这是应用活血化瘀法的理想指证。从近年有关文献来看，活血化瘀在治疗这类疾病中的应用，始终都能根据中医传统理论，遵循辨证论治的原则，以活血化瘀为主，采用多法联合以提高疗效、为中医治疗血液系统的疑难重症做了有益的尝试，为科学地研究活血化瘀法奠定了基础，活血化瘀药物治疗 PMD 以及纤维化类疾病疗效确切，长期使用，无心、肝、肾损害，无骨髓抑制，值得临床推广应用。虽然中医活血化瘀法治疗的研究取得了一定的成绩 . 但总的来说仍存在不足。首先，实验研究不多，难以阐明活血化瘀药物在治疗疾病中作用的确切机制。其次，临床观察中较少采用随机、对照的方法，这使得不少报道失去可比性和重复性，由此得出的结论难以令人信服，并且缺少长期随访，难发现中医药疗法对该类疾病预后的确切作用。而且该法疗程长，起效慢，长期服用中药汤剂，难以提高患者依从性：上述问题尚待今后进一步研究解决。但我们相信，活血化瘀法治疗骨髓纤维化的研究已经展现了广阔的前景，其疗效与临床优势已经得到了证明。需要我们加强研究活血化瘀药物对治疗骨髓纤维的各个环节的作用机理及与其他治法配合的应用规律。

二、分型论治

黑龙江中医药大学孙伟正教授辨证治疗骨髓纤维化，根据《景岳全书》及《医学新悟》关于积证的治疗原则，初期以攻为主，中期扶正与攻邪兼顾，标本

兼治，晚期以扶正为主。据病机采用活血化瘀、软坚散结、祛湿等攻法，扶正采用益气养血、温阳补肾、滋补肝肾等法。按五型分治。

1. 气滞血瘀型

主症：病之初起，神疲乏力，脘腹胀满，胁下痞块，软而不坚，固定不移或疼痛，痛处不移，舌质红，有瘀斑，苔白，脉弦紧或涩。

治法：活血化瘀、行气止痛。

方药：膈下逐瘀汤（《医林改错》）加减。当归、川芎、桃仁、红花、赤芍、五灵脂、牡丹皮、延胡索、香附、乌药、枳壳、甘草。

2. 湿毒瘀血型

主症：胁下积块，日渐增大，脘腹胀满疼痛，口苦口黏，泛恶食少，黄疸，便溏，尿少，屎赤，腹大，神疲乏力，形体消瘦，面色晦黯，舌质红或紫，苔黄腻，脉弦数或滑。

治法：化湿泄毒，除满消积。

方药：湿浊偏盛，肝脾失和者以加减柴平汤（《实用中医血液病学》）为主方，半夏、苍术、厚朴、陈皮、枳壳、山楂、神曲、三棱、莪术、柴胡、黄芩、青皮、甘草、生姜、大枣。偏于湿毒肝炎，肝失疏泄，方选龙胆泻肝汤（《兰室秘藏》）合血府逐瘀汤（《医林改错》）以疏肝利胆，活血化瘀。

3. 气血两虚夹瘀型

主症：神疲乏力，头晕目眩，心悸气短，面色苍白，食少便溏，腹部积块，疼痛不移，舌淡或暗，脉弦细或沉细。

治法：益气养血，佐以活血化瘀

方药：八珍汤（《丹溪心法》）合化积丸（《类证治裁》）加减。党参、白术、茯苓、甘草、白芍、熟地、川芎、当归、三棱、莪术、阿魏、香附。

4. 脾肾阳虚夹瘀型

主症：腹部积块日渐肿大，坚硬不移，身倦乏力，腰膝酸软，畏寒肢冷，面色苍白，脘腹胀满，食少便溏，舌质淡，苔白，脉沉细。

治法：温补脾肾，填精补血，兼消瘀。

治法：金匮肾气丸（《金匮要略》）加味。药物组成：熟地、山药、山茱萸、

鹿角胶、淫羊藿、仙茅、阿胶、女贞子、旱莲草、鳖甲、鸡血藤、当归、丹参等。

5. 肝肾阴虚夹瘀型

主症：腹部积块巨大，质硬不移，头晕目眩，消瘦乏力，面色苍白，低热盗汗，五心烦热，腰膝酸软，肌衄、齿衄，舌体瘦小，色淡，苔少或无苔，脉细弱。

治法：滋补肝肾，益气养血，兼化瘀。

方药：通幽汤（《兰室秘藏》）加味。药物组成：熟地、山药、当归、桃仁、红花、甘草、枸杞子、麦冬、女贞子、旱莲草、山茱萸、黄芪、西洋参。

在现有的文献报道中，以活血化瘀法治疗居多。叶华云以中西医结合治疗3例，中药治以活血补血、滋肾填精、西药以泼尼松口服，治疗3个月后，肝脾肿大缓解明显，泼尼松用量减至每日2.5mg。连服中药3个月．血小板维持110×10^9/L左右。史亦谦以益气健脾．活血通络治疗1例．并停用白消安，肝脾肿大改善虽不明显、但外周血常规基本在正常范围，3年中仍坚持工作；杨艳萍等收集病例较多，治疗9例，辨证为肾虚血亏、瘀血痰湿内积，治以补肾养血、消瘀化积，结果除1例脾小于3cm，予反复输血，并配用骨化三醇、干扰素外，其余8例一般情况明显改善、血象提高、脾脏缩小，骨髓易吸取，骨髓纤维细胞比例下降。

第二节　其他治疗

一、中药及复方

1. 雄黄粉　每次0.3~0.6g，每日2~3次，口服。适用于气滞血瘀型，且白细胞数较高（高于10×10^9/L）者。

2. 青黛散　方由青黛、黄柏、生石膏、滑石等药物组成。功效：消肿散结、清热解毒。用法：每次0.5~1.0g，每日3次，口服。适用于实证较突出的骨髓纤维化，且白细胞数较高（高于10×10^9/L）者。

3. 大黄䗪虫丸（《金匮要略·血痹虚劳篇》）方由大黄、生地、熟地、䗪虫、

桃仁、杏仁、白芍、黄芩、干漆、蛴螬、水蛭、甘草组成。具有活血化瘀、消癥散积、补气养血之功效。用法：每次1~2丸，每日1~2次，口服。适用于气滞血瘀及气血两虚夹瘀型。

4. 金匮肾气丸（《金匮要略》） 方由桂枝、附子、熟地、山茱萸、山药、茯苓、丹皮、泽泻组成，具有温补脾肾之功效。用法：每次1~2丸，每日2次，口服。适用于脾肾阳虚夹瘀型。

5. 牛骨髓丸 方由牛骨髓、当归、紫河车、肉桂、龟板胶、鹿角胶、阿胶组成，具有补肾填精之功效。用法：每次10g，每日3次，口服。

6. 十全大补丸（《太平惠民合剂局方》） 方由熟地黄、白芍、当归、川芎、人参、白术、茯苓、炙甘草、黄芪、肉桂组成，具有补气养血之功效。用法：每次1~2丸，每日2次，口服。适用于以虚证为主者。

7. 河车大造丸（《福寿精方》） 方由紫河车、熟地黄、杜仲、天冬、麦冬、龟板、黄柏、牛膝组成，具有滋阴补肾之功效。用法：每次1丸，每日2次，口服。适用于以肝肾阴虚为主者。

8. 卷柏鳖甲煎 方由鳖甲、山甲珠、䗪虫、赤芍、牡丹皮、红花、柴胡、当归、桂枝、枳壳、青黛、卷柏、甘草组成，适用于肝脾肿大者。

9. 化髓丹 由大黄、川贝母、三棱、桃仁、地鳖虫等组成，具有活血化瘀、化痰散结功效。石家庄平安医院制剂室制成丸剂，每丸6g，每粒含生药5g。自小剂量开始。每日1丸，逐渐增加至每日3丸，口服。并配合中药汤剂口服，以化瘀生血为治。药用：当归20g，川芎10g，生地黄15g，赤芍15g，红花10g，桃仁10g，柴胡10g，枳实10g，牛膝10g，姜黄10g，地龙10g，鳖甲30g，白僵蚕15g等；贫血明显者给予四物汤加减（熟地黄15g，当归12g，川芎10g.白芍10g）。治疗原发性骨髓纤维化70例，好转29例，占41.4%；有效28例，占40.0%；无效11例，占15.7%。

二、针刺治疗

1. 胁下疼痛 主穴足三里、内关，配合三阴交。

2. 腰膝酸软 主穴取肾俞、脾俞，配合阳陵泉、足三里。

第三节　中药抗纤维化的作用机制研究

中药具有多成分、多环节与多途径的作用特点，对病理机制复杂的疾病可发挥综合优势，近年来实践证明，中医药在抗脏器纤维化中具有良好作用与发展前景。随着细胞分离、培养技术的发展及分子生物学的应用，中药抗纤维化的细胞及基因分子机制的研究逐步深入，研制理想的抗纤维化药物已成为可能。分析目前国内外中药抗纤维化的文献资料，关于中药抗纤维化作用机制的研究多集中于肝纤维化、肺纤维化以及肾纤维化方面，而骨髓纤维化方面的涉足甚少，因脏器纤维化在细胞因子、细胞间基质、细胞增殖及酶学等方面均存在着相同的发病机制，从中可探索、筛选有效的抗骨髓纤维化中药。

一、单味中药及其提取物

（一）丹参

中药丹参为唇形科多年生草本植物丹参的根及根茎，《中华人民共和国药典》归纳丹参的功用为："祛瘀止痛，活血通经，清心除烦。"近几十年来，发现丹参有减轻心肌、脑缺血再灌注损伤，抑制血小板凝聚和血栓形成，抑制胶原纤维的产生和促进纤维蛋白降解，清除自由基等药理作用，现主要用于治疗心脑血管性疾病，其抗纤维化作用机制正在进一步深入研究。

1. 清除氧自由基，抗脂质过氧化损伤

应用电子自旋共振和电子顺磁共振等技术研究发现，丹参素是超氧阴离子清除剂，其作用与超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）相近，丹参酮能清除心肌线粒体膜脂质过氧化作用产生的脂质自由基。应用电镜细胞化学法发现丹参素能够清除超氧阴离子，减少 H_2O_2 的产生，还可以阻断羟自由基的产生，进一步的实验证明丹参注射液对 H_2O_2-Fe 体系中羟自由基的清除率为 65%，对黄嘌呤 - 黄嘌呤氧化酶体系中的超氧阴离子的清除率为 100%。丹参提取物抑制细胞内钙超载，还可以增强能量代谢，减少膜磷脂的分解，从而产生保护作用。丹参能抑制自由基产生，降低脂质过氧化物含量，提高血清抗氧化酶的活性，从而

提示丹参可作为一个良好的外源性自由基清除剂。

2. 保护线粒体，改善能量代谢

线粒体是能量代谢和自由基产生的主要场所，呼吸的质子泵出和电子传递过程既是能量产生过程，又是氧自由基形成的主要环节。丹参可明显缓解大鼠心肌缺血再灌注引起的心肌线粒体膜流动性下降，抑制由 Fe^{2}+-Vit C 体系和 Triton X-100 引起的大鼠心、肝、脑、肾脏线粒体肿胀，还可抑制 Fe2+-Vit C 体系诱发大鼠心肌线粒体 ATP 酶水解活性下降，并有一定的浓度依赖关系和“饱和效应”。进一步研究发现，外源性氧自由基对心肌线粒体跨膜电位和质子转位有重要的作用，氧自由基主要影响线粒体能化后的跨膜电位差，使之下降，导致能量代谢障碍，而丹参素在一定浓度条件下对能化后的跨膜电位的变化有一定的恢复作用，故可减轻氧自由基损伤的作用。在兔重症急性胰腺炎模型中发现丹参能显著提高 SOD 水平，改善兔肠黏膜细胞线粒体呼吸链的功能及减少氧自由基的产生。

3. 促进损伤细胞的修复，抑制炎性因子释放

研究表明，TNFα 为巨噬细胞释放，可介导内毒素效应，导致肝细胞变性坏死，而丹参可降低 TNFα。在急性重症胰腺炎大鼠模型中发现，丹参可以明显降低血清 IL-1、IL-6 和 TNFα 等炎症介质，明显减轻胰腺损伤程度，对重症胰腺炎的发展具有一定的阻断作用。

4. 改善微循环

丹参具有扩张血管、增加血流量的作用，并可改善微循环，加速血流，使毛细血管网开放增多，以增加毛细血管张力和降低毛细血管通透性，从而改善细胞缺血缺氧所致代谢障碍。研究还发现丹参可减轻肝血窦阻力，增加肝血流，促进肝细胞功能恢复。因此，丹参可通过作用靶点改善实验动物的血液流变性，改变高黏滞血症动物血液的黏、浓、聚、滞状态，保护血管内皮细胞功能，从而改善微循环。

5. 抑制胶原生成，促进病理沉积胶原的降解

Hsu 等在二甲基亚硝胺致大鼠纤维化模型中给予低剂量（20mg/kg）或高剂量（100mg/kg）丹参治疗，5 周后发现治疗组Ⅰ型、Ⅲ型前胶原和基质金属蛋白酶组织抑制剂（TIMP-1）基因的 mRNA 表达量、肝纤维化积分、胶原含量均明

显减少，血清 ALT、AST 明显下降，说明丹参不仅可以抑制胶原产生，而且还可以促进病理沉积胶原的降解，疗效优于水飞蓟。在细胞水平同样发现丹参明显抑制结缔组织生长因子、TIMP-1 和 α-平滑肌肌动蛋白（smooth muscle actin，α-SMA）基因的 mRNA 表达。在实验性大鼠肝损伤模型中发现早期给予丹参治疗肝脏纤维增生程度较对照明显减轻，且无肝硬化发生；在造模中期接受丹参治疗的大鼠仍无肝硬化形成，而对照组全部形成肝硬化。Wasser 等发现丹参可提高肝纤维化大鼠肝组织基质金属蛋白酶 mRNA 表达，抑制 TIMP-1 mRNA 表达。丹参单体 IH764-3 在大鼠肝纤维化模型中，也通过抑制 TIMP-1 和 TGF-β1 蛋白的表达而产生抗纤维化作用。王晓玲等研究发现丹参可抑制 TGF-β1 刺激的 NIH/3T3 细胞Ⅰ型胶原基因表达，这种作用有一部分是通过抑制 c-fos 的转录而实现的。进一步研究证实，丹参的有效成分丹酚酸 B 能抑制 TGF-β1 信号转导通路中 MAPK 通路的活化，因而通过该途径抑制Ⅰ型前胶原基因的转录。此外，丹参对自发性高血压大鼠心肌纤维化有逆转作用，抑制心肌成纤维细胞胶原合成和细胞增殖，还通过抑制 NF-κB、Ⅰ型及Ⅲ型前胶原 mRNA 表达对实验性肺纤维化有治疗作用；丹参显著改善大鼠梗阻性肾间质纤维化的病理变化，下调 TGF-β1 基因的表达，减少 α-SMA 表达和Ⅰ型胶原沉积。

6. 抑制间质细胞活化，干预细胞内信号转导

丹参明显抑制体外培养肝脏星状细胞（Hepar stellate cell，HSC）的活化标志物 α-SMA 的表达。韩涛等证实，中药复方丹参能抑制 HSC 增殖，显著降低 HSC-T6 细胞Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型胶原 mRNA 水平，并发现丹参能上调间质胶原酶基因表达和抑制 TIMP-1 基因表达，从而增强胶原降解。丹参还能诱导体外培养 HSC 细胞凋亡，抑制 HSC 细胞增殖，对活化的 HSC 有抑制作用。上海中医药大学的研究证实，丹酚酸 B 浓度依赖性抑制星状细胞增殖，浓度依赖性抑制细胞的Ⅰ型胶原分泌量和总胶原沉积；丹酚酸 B 还减少 TGF-β1 自分泌量和明显抑制 TGF-β1 刺激的 MAPK 活性，并且抑制细胞质和细胞核内 Smad 2（drosophila mothers against decapentaplegic protein2）、Smad3 的蛋白表达，抑制 Smad2 蛋白胞内磷酸化及其核转位，说明丹酚酸 B 抗肝纤维化、抑制 HSC 活化的机制在于抑制 TGF-β1 在 HSC 的信号转导。c-fos 和 c-jun 基因产物组成的 AP1 蛋白参与

TGF-β1的胶原效应基因启动，TGF-β1刺激HSC的c-fos表达增加，而丹酚酸B对这种增加有明显抑制作用，提示丹酚酸B可干预TGF-β1在HSC胞内信号转导中的转录因子表达及其生物效应。

（二）槲皮素

槲皮素（quercetin，简称QU，为3，4，5'，3'，4'-五羟基黄酮）及其衍生物在植物界分布广泛，人从食物中可摄取此类物质，中药如红花、菟丝子、鱼腥草、刺五加、墨旱莲、佛手、萹蓄、荷叶、旋覆花、清风藤、葶苈子、银杏叶等提取物中均含有槲皮素成分。槲皮素的抗纤维化作用全面而广泛，其作用机制主要有抑制成纤维细胞增殖、抑制胶原合成、阻止氧化损伤、抑制血管生成以及引起细胞凋亡等。虽然不同组织器官纤维化在病因、临床表现和自然病程等方面彼此有别，但这类纤维化性疾病的发生机制和病变过程具有基本的共同特征。对一种器官和组织有效的治疗药物和方法，可能也适用于其他组织器官纤维化包括骨髓纤维化的治疗，因而还需要针对更多的组织器官验证其效果。槲皮素具有广泛存在、易于获取、使用安全的特点，随着有关作用机制研究的不断深入，其有望成为新一代抗纤维化药物。

1. 抑制成纤维细胞增殖

QILH等建立了实验性肝纤维化模型，在研究槲皮素抗肝纤维化的实验中，发现槲皮素能拮抗PDGF的作用，PDGF在成纤维细胞增殖过程中发挥重要作用。PDGF发挥作用需要通过与细胞表面的相应受体结合，其受体酪氨酸残基磷酸化和磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3 kinase，PI3K）激活，是PDGF刺激细胞增殖的两个关键。大量研究证实，槲皮素对此有阻断作用：其一，受体酪氨酸残基的磷酸化需要酪氨酸激酶（tyrosine protein kinase，TPK）的激活。实验表明PDGF具有很强的TPK活性，能够促进其受体酪氨酸残基磷酸化。Ashok在1985年研究发现槲皮素能抑制TPK的活性。Kang TB观察槲皮素对早幼粒白血病细胞株HL-60细胞增殖的影响，发现不同浓度的槲皮素作用于HL-60细胞48h，TPK和PKC的活性明显受到抑制。说明槲皮素能够对抗PDGF发挥TPK作用，从而阻止PDGF受体磷酸化，阻断生长因子信号的传导，抑制纤维细胞增殖。其二，PI3K参与了与底物酪氨酸激酶有关的信号传导，即生长因子信号传

导的主要环节。实验证明槲皮素为 PI3K 的特异抑制剂，能阻止 PI3K 激活，从而阻止生长信号传导，抑制成纤维细胞增殖。从以上两个方面可以看出，Qu 抑制成纤维细胞增殖可能与抑制 TP）、PKC 和 PI3K 的活性有关。

另有槲皮素影响细胞周期的研究提示，槲皮素抑制细胞增殖，还可能通过对炎性因子 TNF 和 IL 有抑制作用，以及作为钙调蛋白（calmodulin，CAM）拮抗剂，直接与 Ca^{2+}-CAM 复合物反应拮抗钙调蛋白的作用。

2. 抑制胶原合成

成纤维细胞过度增殖，同时伴随大量细胞外基质合成并沉积于细胞外，进而形成纤维化。胶原蛋白是 ECM 中最丰富的结构蛋白，TGF-β 就是调控胶原合成的关键因子，激活的 TGF-β 对白细胞、单核巨噬细胞、T 淋巴细胞和成纤维细胞有很强的趋化作用；同时，TGF-β 可以与细胞表面的特异受体结合，从而活化成纤维细胞，增加Ⅰ型、Ⅲ型胶原 mRNA 表达，并促进胶原合成和成熟，这与组织纤维化密切相关。TGF-β 已作为器官纤维化的治疗靶标。槲皮素可抑制胶原合成，主要表现在抑制 TGF-β mRNA 和 TGF-β 受体表达。Phan TT 等引用不同浓度槲皮素作用于从瘢痕疙瘩中分离的成纤维细胞，通过免疫印迹法发现槲皮素能够抑制 TGF-β1 受体和 TGF-β2 受体表达。

3. 抑制内皮细胞生长及血管生成

研究发现 QU 能抑制牛主动脉内皮细胞的生长、增殖和迁移。Tan WF 等发现 QU 除抑制内皮细胞增殖外，还可阻止内皮细胞的迁移和管道的形成。QU 通过抑制血管生成使局部缺血，从而阻止成纤维细胞生长。这可能是其抗组织细胞纤维化的机制之一。

（三）苦参

苦参碱与其异构体氧化苦参碱广泛存在于豆科植物苦参，苦豆子及广豆根中。中药苦参在中医临床上应用于清热燥湿，祛风杀虫。近年来，对苦参提取物苦参碱、氧化苦参碱等的深入研究，发现苦参碱、氧化苦参碱有镇静、镇痛、抗心律失常、抗病毒、抗炎、抗纤维化、抗肿瘤及免疫调节等多方面的重要药理活性，有广阔的临床应用前景，特别是在抗组织纤维化治疗方面的作用，受到极大的关注。

1. 抑制合成和分泌细胞因子

苦参碱对库普弗细胞、巨噬细胞分泌白介素 -1（IL-1）、白介素 -6（IL-6）和 TNF-α 有明显的抑制作用。胡振林等人研究发现：苦参碱能抑制巨噬细胞释放 TNF 与 IL-1、IL-6，并证明 PKC 在 TNF 释放过程中起着极其重要的作用。他们用细菌脂多糖诱导大鼠的巨噬细胞分泌 TNF、IL-1、IL-6，并用不同剂量的苦参碱治疗观察，显示剂量依赖性抑制巨噬细胞分泌 TNF、IL-1、IL-6。也提示苦参碱的抗炎作用及抗纤维化作用可能与抑制 TNF、IL-1、IL-6 的产生有关。林文等通过实验证实，苦参碱是通过抑制蛋白激酶 C 活性从而抑制库普弗细胞释放 TNF 及 IL-6 等。苦参碱对 PDGF-BB 诱导的小鼠皮肤成纤维细胞增殖有抑制作用。朱梁等则认为苦参素通过抑制肝纤维化时细胞外基质的成纤维细胞的增殖、生长及转化生长因子 β（TGF-β1）的表达起到抗纤维化作用。

2. 抑制胶原蛋白的合成

复方蜂毒注射液是蜂毒与苦参碱的复方制剂，能有效地减低肝组织中羟脯氨酸与Ⅰ型胶原的含量，降低肝纤维化的发生率。有人用 [3H] - 胸腺嘧啶核苷和 [3H]- 脯氨酸掺入法测定苦参碱对大鼠成纤维细胞合成胶原蛋白的影响，结果表明，苦参碱能剂量依赖地抑制成纤维细胞合成胶原蛋白的作用。

（四）三七

三七为传统中药材五加科人参属植物，其有效成分为三七总甙（Panax notogin seng，PNS），其块根中含皂甙约 12%，目前已经从三七各部位分离出 20 种达玛烷型皂甙，其中主要成分与人参一致，即人参二醇型皂甙 Rb1、人参三醇型皂甙 Rg1，总含量较人参高。三七总甙具有理血补气、滋补强壮、消肿解痛、降血脂及血糖、改善血液循环、耐缺氧的重要药理活性，同时亦能增加机体免疫力、抗炎、抗衰老及护肝的作用。近年来随着对三七总甙的深入研究发现，它的较强抗组织器官纤维化的作用日趋凸显。

1. 抑制细胞因子的分泌

余万桂等用复制小鼠中毒性肝纤维化模型，观察 PNS 对实验性肝纤维化的作用，结果显示，PNS 能减轻肝纤维化程度，降低肝纤维化小鼠血清中 TNF-α、TGF-β1、IL-1 和 IL-6 的水平。由此认为，PNS 具有抗肝纤维化作用，其机制可

能与降低血清中 TNF-α、TGF-β1、IL-1 和 IL-6 的水平有关。全燕等采用博莱霉素诱导大鼠肺纤维化模型，从形态学上观察到 PNS 组与地塞米松组的肺泡炎和肺纤维化明显减轻，羟脯氨酸含量、肺组织 TGF-β1 表达降低（$P < 0.01$ 或 $P < 0.05$）。研究表明，PNS 能明显抑制博莱霉素诱导的大鼠肺纤维化的过程。张毅等采用流式细胞仪结合免疫荧光法检测 PNS 对 TGF-β1 诱导的 HK-2 细胞平滑肌肌动蛋白（α-SMA）阳性细胞百分率的影响，反转录 - 聚合酶链反应检测 PNS 对 TGF-β1 诱导的 HK-2 细胞 α-SMA mRNA 表达，结果显示，流式细胞仪结合免疫荧光法示：PNS 200-800mg/L 可使 TGF-β1 诱导的 HK-2 细胞增加的 α-SMA 阳性细胞百分率回降。研究表明，PNS 可通过抑制 TGF-β1 诱导的肾小管上皮细胞表型转分化，从而参与延缓肾间质纤维化的进程。

2. 抑制成纤维细胞增殖

刘成海等采用 MTT 法观察三七总甙对 NIH/3T3 细胞（小鼠胚胎成纤维细胞）增殖的影响，结果表明三七总甙对小牛血清刺激的 NIH/3T3 细胞的增殖具有明显的抑制作用，其细胞毒性作用浓度为 1.6mg/mL。叶任高等在成功分离培养人肾间质成纤维细胞基础上，通过流式细胞仪检测发现三七总甙具有明显的促进细胞凋亡及增加 C-myc 蛋白质表达水平的作用，表明三七总甙可有效抑制肾间质纤维化。

3. 对细胞内信号传导的作用

胞质内游离 Ca^{2+} 可通过与其受体蛋白 - 钙调蛋白结合形成第二信使复合体，从而降低细胞内 cAMP 的水平，而 cAMP 水平的降低可增加细胞内胶原基因的表达，且可抑制胶原酶的活性，导致细胞外基质增多，促进纤维化。郭宝岗等应用 45Ca 示踪技术测定三七总甙对新鲜分离的大鼠肝细胞 Ca2+ 内流的影响，结果表明肝细胞孵育在含 45Ca 生理液中，其细胞内 4SCa 浓度随孵育时间延长逐渐增高，20nmol/L 垂体加压素使 45Ca 浓度增高 39%。Vempamil、Nifedipine 和三七总甙均能不同程度地阻断静息状态和垂体加压素激动下的肝细胞 45Ca 内流，三七总甙阻断效果明显优于 Vempamil、Nifedipine，且呈剂量依赖性关系。

（五）防己

粉防己（Stephania Tetrandra S.Moore）是防己科植物，其有效成分粉防己碱

（Tetrandrinc，TET）异名汉防己碱、汉防己甲素，是由粉防己的干燥根中提取的一种双苄基异喹啉类生物碱，作用广泛，其抗纤维化作用在临床上亦开始受到重视，已在肝、肺疾病治疗及体表创伤后瘢痕的防治中得到应用。

1. 抑制细胞因子的分泌

田字彬等观察到 TET 在不抑制细胞 DNA 合成的剂量范围内，即可抑制 PDGF 的表达及 FB、Ito 细胞胶原合成。Isak 等将 TGF-β1 cDNA 经脂质体由正常鼠一侧肾动脉导入，则该侧肾小球硬化而对侧正常，提示 TGF-β1 可促进细胞外基质沉积和肾小球硬化。Northern 印迹杂交实验表明，TET 可通过下调 TGF-β1 mRNA 表达而减少肾小球 ECM（细胞外基质）沉积，从而延缓肾小球硬化。

2. 抑制成纤维细胞的增殖

屈燧林以 MTT 法检测经 TET 处理后的肾成纤维细胞（kidney fibroblast，KFB）的活力和凋亡情况，发现 TET 可浓度依赖性地抑制 KFB 增殖，促进 KFB 凋亡，其机制可能与 TET 抑制 Ca^{2+} 的分布、利用有关。

3. 对细胞信号传导的影响

Bement 等的研究表明，胞质中 Ca^{2+} 浓度在 G/S 期突发性增加是细胞复制和增殖的信号，TET 可阻止 Ca^{2+} 进入细胞“岗位”，破坏细胞内、外 Ca^{2+} 的适宜浓度，使细胞生长受阻于 Gl 期。

4. 抑制胶原蛋白的合成，促进胶原蛋白的降解

Liu BC 等用斑点杂交法观察到 TET 可使硅肺Ⅰ、Ⅲ胶原 mRNA 水平明显降低，甚至低于正常组织。原位杂交显示，杂交颗粒分布于细胞性结节及增厚间质的成纤维细胞中，由此认为 TET 能直接或间接地抑制胶原基因的转录，从而减少病变组织中胶原蛋白的合成。另外，TET 通过使具有分泌功能的细胞骨架成分中的微管解聚，致使细胞的分泌功能障碍而使前胶原滞留在细胞内。滞留在细胞内的前胶原极易被分解。体外检测，经 TET 处理过的 KFB 的胶原酶活性，提示 TET 能显著提高 KFB 胶原酶的活性，其机制可能是 TET 能降低胞质 Ca^{2+} 浓度，激活依赖金属离子 Ca^{2+}、Zn^{2+} 的 MMP-1，或者是 TET 可抑制 TIMP-1 的表达，而使 MMP-1 活性提高，从而促进细胞外胶原的降解。

（六）其他

1. 桑黄　桑黄具有明显的抗肝纤维化作用，实验表明，诱生 γ-干扰素，提高机体免疫功能可能是其作用机理之一。

2. 大黄　用四氯化碳皮下注射法制备大鼠肝纤维化模型，给予大黄灌胃，用放免法测定 ECM，结果其含量降低，证实，大黄可通过降低细胞间基质而具有抗肝纤维化作用。

3. 冬虫夏草　虫草多糖是虫草菌丝抗肝纤维化的主要有效成分之一，方步武等发现该药能明显抑制 TGF-β1 与 TGF-βR1 的异常表达，减少肝窦星状细胞的活化，从而抑制胶原的生成和沉积而抗肝纤维化。

4. 沙参　姚岚等观察沙参对致大鼠肺纤维化的治疗作用，测定肺组织 TGF-β1 及 TNF-α 蛋白表达情况的变化，并采用病理图像分析系统，半定量分析 TGF-β1 及 TNF-α 蛋白含量，结果显示，沙参可下调博来霉素致肺纤维化大鼠 TGF-β1 及 TNF-α 蛋白的表达，具有抗肺纤维化作用。

二、中药复方

1. 肝炎平　肝炎平复方能通过减少 IL-6、IL-8、TNF-α 等细胞因子的产生，改善肝微循环，从而明显抑制肝纤维组织增生及假小叶形成，使组织胶原含量明显减少，抑制肝纤维化形成。

2. 和络舒肝胶囊　对大鼠慢性肝损伤具有保护作用，其作用机制可能与影响 TGF-β1 蛋白表达水平有关，而且可能是通过抑制信号转导分子 Smad3mRNA 的转录水平来实现

3. 抗纤软肝冲剂　实验研究表明，通过调整肝纤维化大鼠机体免疫功能、降低血清免疫复合物而保护肝细胞，抑制纤维化形成。另外，还能促进 MMP-1，抑制 TIMP-1 基因表达，从而促进胶原降解，这可能是该方抗肝纤维化的细胞分子学机理之一。

4. “861”　由丹参、黄芪、鸡血藤等组成，能显著增加体外培养的 HSC 的凋亡率。同时既能抑制 MMP-2 的基因表达，但又因可能解除 MMMP-2 的抑制因素而提高其活性，以降解沉积的纤维性胶原而参与肝纤维化的逆转过程。

参考文献

1. 蔡寅宵，吴维海，张霞，等．中药治疗原发性骨髓纤维化12例临床观察．2001，16（4）：20-21.
2. 范宝印，孙平旺，杨学爽，等．补肾活血法治疗原发性骨髓纤维化．天津中医学院学报．1996，15（2）：11-12.
3. 胡致平，罗秀素．骨髓纤维化的辨证治疗．河北中医．1999，21（3）：157-158.
4. 杨艳萍，吴巍．中药为主治疗骨髓纤维化9例．四川中医．1998，（16）2：15.
5. 代喜平，李达，吴顺杰，等．中药为主综合治疗慢性原发性骨髓纤维化20例．时珍国医国药．2007，18（2）：482.
6. 孙伟正，刘丽波，孙凤．中医血液病学．第1版，北京：中国医药科技出版社．2000，243-250.
7. 马传宝，刘清池，吴维海．骨髓纤维化的中医诊治．河北中医．2011，33（10）：1489-1490.
8. 宋淑花，武大勇，庞宇慧，等．化髓丹治疗原发性骨髓纤维化70例疗效观察．河北中医．2006，28（9）：666.
9. 陆新良，宋燕华，周君富，等．肝硬化患者β-胡萝卜素的变化及意义．中华消化杂志．2003，23（10）：607-609.
10. 陈向荣，陆京伯，石汉平．丹参的药理作用研究新进展．中国医院药学杂志．2001，21：4445.
11. 闰瑾，崔志清．丹参及其有效成分的药理作用研究述略．中医药学刊．2004，22（9）：1725-1726.
12. 沙建平，祝彼得，关如洪，等．丹参对兔重症急性胰腺炎肠黏膜上皮细胞线粒体呼吸链功能的影响．成都中医药大学学报．2003，26（3）：1-3.
13. 邝钢，李勇，陈少轩，等．重症急性胰腺炎时IL-1、IL-6、TNF-α变化及丹参注射液干预的实验研究．四川中医．2004，22（7）：18-20.
14. 陈丽娜，朱晓新．丹参改善血液流变性的实验研究进展．中国中药杂志．2005，30（5）：630-640.
15. HSU YC. Lin YL，Chiu YT，et al. Antifibrotic effects of Salvia miltiorrhiza on dimethylnitrosamine-intoxicated rats. J Biomed SCI. 2005，12（1）：185-195.
16. Wasser S，Ho JM，Ang HK，et al. Salvia miltiorrhiza reduces experimentaly-induced hepatic fibrosis in rats. J Hepatol. 1998，29（5）：760-771.
17. 姜慧卿，王占魁，张晓岚，等．丹参单体IH764-3对胆总管结扎大鼠胶原降解的作用及其机制．胃肠病学和肝病学杂志．2003，12（4）：336-338.
18. 王晓玲，刘平，童普德，等．丹参对转化生长因子-β1刺激的NIH/3T3细胞表达Ⅰ型胶原和c-fos mRNA的影响．中西医结合肝病杂志．2001，ll（1）：19-20.
19. 薛冬英，洪嘉禾，徐列明．丹参酚酸B对大鼠肝星状细胞中丝裂原激活的蛋白激酶通路的抑制作用．中华肝脏病杂志．2004，12（8）：471-474.
20. 董静，罗桂林，苗维纳，等．丹参对实验性肺纤维化小鼠病理变化和核因子-KB表达的影

响．中国药理学通报．2003，19（12）：1428-1431.

21. 林琼真，于洁，邓英辉，等．丹参注射液对大鼠梗阻性肾间质纤维化的保护作用．中国中西医结合肾病杂志．2003，4（2）：71-73.
22. 马雪梅，王宝恩，尤红．丹参对肝星状细胞增殖和凋亡影响的实验研究．中国中医药信息杂志．2000，7（7）：25-26.
23. Liu C，Gaca MD，Swenson ES，et al. Smads 2 and 3 are diferentially activated by transforming growth factor-beta（TGFbeta）in quiescent and activated hepatic stelate cells. Constitutive nuclear localization of Smads in activated cells is TGF-beta independent. J Biol Chem. 2003，278（13）：11721-11728.
24. Liu P，Liu CH，Wang HN，et al. Efect of salvianohc acid B on colagen production and mitogen-activated protein kinase activity in rat hepatic stelate cels. Acta Pharmacol Sin. 2002，23（8）：733-738.
25. 刘成海，刘平，胡义扬，等．丹酚酸B盐对转化生长因子-β1刺激肝星状细胞活化与胞内信号转导的作用．中华医学杂志．2002，82（18）：1267-1272.
26. 齐荔红，张俊平．染料大素和槲皮素体外抗肝纤维化作用．药学学报．2001，36（9）：648-651
27. Kang TB，Liang NC. Effect of quercetin on activities of protein kinase C and tyrosine protein kinase from HL-60 cells. Acta Pharmacologica Sinica. 1997，18（4）：374-376.
28. Agullo G，Garnet-Payrastre L，Manenti S，et al. Relationship between flavonoid structure and inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase：a comparison with tyrosine kinase and protein kinase C inhibition. BiochemPharmacol. 1997，53（11）：1649-1657.
29. Phan TT，Lim IJ，Chan SY，et al. uppression of transforming growth factor beta/smad signaling in keloid-derived fibroblasts by quercetin：implications for the treatment of excessive scars. J Trauma. 2004，57（5）：1032-1037.
30. Fan PS，Gu ZL，Sheng R，et al. Inhibitory effect of quercetin on proliferation of human microvascular endothelial cells in vitro. Acta Pharmacologica Sin，2003，24（12）：1231-1234.
31. Tan WF，Lin LP，Li MH，et al. Quercetin，a dietary-derived flavonoid，possesses antiangiogenic potential. Eur J Pharmaeol，2003，459（2-3）：255-262.
32. 罗莉莎，刘苏．345 槲皮素抗纤维化作用机制研究进展．国外医学中医中药分册．2005，27（6）：330-332.
33. Chen YX，Mao BY，Jiang JH. Relationship between serum load of HBV-DNA and therapeutic effect of oxymatrine in patients with chronichepatitis B. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2002，22（5）：335-336.
34. 伍严安，高春芳，王皓，等．苦参碱抑制血小板衍生生长因子诱导的小鼠皮肤成纤维细胞增殖．第二军医大学学报．2000，21（8）：724-726.
35. 林文，张俊平，胡振林，等．苦参碱对细胞脂多糖诱导大鼠库普弗细胞释放肿瘤坏死因子及白细胞介素-6的影响．药学学报．1997，32（2）：93-96.
36. 朱梁，宋健，张兴荣，等．苦参素对成纤维细胞增殖、形态学及转化生长因子 β1的影响．

中国新药与临床杂志 . 2000，19（6）：461-463
37. 裴仁九，肖玲，刘云，等 . 苦参碱对大鼠皮肤成纤维细胞增殖及胶原蛋白合成的影响 . 海峡药学 . 1998，10（1）：1-2.
38. 余万桂，张恒文 . 三七总皂苷对肝纤维化小鼠 TNF-α 及 IL-6 活性的影响 . 中药药理与临床 . 2005，21（4）：31. 33.
39. 余万桂，张恒文，贺尚荣，等 . 三七总皂苷对肝纤维化小鼠血清中转化生长因子 -β1 及白介素 -1 的影响 . 时珍国医国药 . 2006，17（1）：54-55.
40. 全燕，夏前明，李福祥，等 . 三七总皂苷对博莱霉素致大鼠肺纤维化的干预作用 . 西南国防医药 . 2005，15（3）：235. 238.
41. 张毅，陈孝文，刘海燕，等 . 三七总皂苷对 TGF-β 1 诱导的 HK-2 细胞表型转分化的影响 . 中国中西医结合肾病杂志 . 2005，6（6）：317-321.
42. 刘成海，熊磊，刘平，等 . MTT 法观察三七总皂甙对 NIH/3T3 成纤维细胞毒性作用与增殖的影响 . 中国中西医结合脾胃杂志 . 1999，7（4）：203-205.
43. 叶任高，孔庆瑜，杨念生 . 三七总皂甙诱导间质纤维化人肾成纤维细胞凋亡及其分子机理初探 . 中华肾脏病杂志 . 1998，14（2）：93-95.
44. 彭宝岗，吕明德，肖定璋，等 . 三七总皂甙对大鼠肝细胞钙内流的阻断作用 . 中国药理学通报 . 1997，13（1）：70-73.
45. 田字彬，刘思良，李定国 . 汉防己甲素对血小板衍生生长因子促细胞增殖效应的阻断作用 . 中华医学杂志 . 1997，77（1）：50.
46. 董兴刚，杨海青，曹和欣 . 汉防己甲素对肾小球硬化肾脏转化生长因子 β 1 的影响 . 中医药学报 . 2000，28（5）：47.
47. 屈燧林 . 汉防己甲素、川芎嗪和苦杏仁甙对人肾成纤维细胞的影响 . 中华肾脏病杂志 . 2000，16（3）：18.
48. Bement W，Capeo DG. Parallel pathways of cell cycle control during xenopus egg activation. Proc Natl Acad Scl USA. 1991，88（12）：5 172.
49. Liu BC，He YX，Miao Q. The effects of tetrandrine（TT）and silicosis olyvinylpyridine-N-oxide（PVNO）on gene expression of type Ⅰ and type Ⅲ collagens during experimental. Biomed Environ SCI. 1994，7（3）：199.
50. 孙自勤，王要军，权启镇 . 汉防己甲素与秋水仙碱抗肝纤维化作用的比较 . 中国药理学通报 . 1996，12（4）：345.
51. 张万国，胡晋红，蔡溱 . 桑黄诱生 γ- 干扰素与抗肝纤维化 . 中医药报 . 2002，30（6）：22-24.
52. 陈颖伟，卫新革，展玉涛，等 . 大黄与粉防己碱抗实验性肝纤维化的对照研究 . 中华消化杂志 . 2003，23（8）：476.
53. 方步武，刘平，刘成，等 . 虫草多糖抗免疫损伤性大鼠肝纤维化的作用及其机理研究 . 上海中医药杂志 . 2000. 34（9）：37-40.
54. 姚岚，盛丽，李东书，等 . 中药沙参对肺纤维化大鼠肺组织 TGF-β 1 及 TNF-α 蛋白表达的影响 . 中医研究 . 2007，20（4）：20-22.

55. 杜荔箐，唐望先，但自力．中药肝炎平防治肝纤维化的实验研究，华人消化杂志．1998，6（1）：21.
56. 王天才，张 国，王波．和络舒胶囊对大鼠慢性肝损伤的保护作用及分子机制研究．华中科技大学学报（医学版）．2002，31（2）：171.
57. 赵钢，王灵台，陈建杰，等．抗纤复方含药血清对 HSC-LI90 细胞质金属蛋白酶及其抑制因子基因表达的影响．中国实验方剂学杂志．2003，4（9）：31-33.
58. 孙淑君，向阳，黄世林，等．单味中药及其有效成分抗纤维化机制的研究进展．中国中药杂志．2008，33（24）：2882-2886.

第八章　现代治疗

原发性骨髓纤维化是一种进展缓慢、病程漫长的疾病，有人认为许多患者不经任何治疗可长期稳定，只有出现下列情况时才需治疗：①巨脾，且引起相应症状者；②单项或多项血细胞数明显上升或减少者；③骨骼疼痛者。骨髓纤维化患者死亡原因多见于严重的全身症状、恶病质、非白血病病变的疾病进展以及门静脉高压、血栓形成、心血管事件等严重的并发症，约20%转化为急性粒细胞白血病成为最常见的死因。

对原发性骨髓纤维化的治疗目的是减轻患者的症状，阻止骨髓纤维化病变的进展，目前临床阻止病变进展的有效措施仅是根据患者的症状、体征及实验室检查结果，以改善骨髓的造血功能，纠正贫血、出血及脾肿大的程度和症状。目前，PMF的治疗手段主要有对症输注红细胞和（或）皮下注射促红细胞生成素、口服雄激素和免疫调节剂等改善贫血，口服羟基脲等降低白细胞负荷，脾脏切除或者脾区放射治疗，异基因造血干细胞移植，以及近年针对靶向JAK2V617F突变的JAK激酶抑制剂等。

FDA于2011年批准JAK激酶抑制剂磷酸鲁索替尼上市，通过2014年欧洲血液学会年会召开及国外文献报道，我们了解到其他JAK激酶抑制剂及其他类新药制剂正在临床试验当中，这些新药试验疗法的疗效评估存在一个较大的问题，即确定总生存率或无白血病生存率，需要大量患者入组并进行长期观察。脾脏体积的反应率（即脾脏缩小的比例）已成为目前判定PMF疗效的标准终点或主要终点。为选择新型药物或联合治疗时能够快速判定疗效，等位基因负荷、$CD34^+$细胞数、MF分级和其他基因信号等新的观察指标仍需要时间的研究以进一步确定。

我们将既往治疗方法及近年研发新药的治疗情况均作以阐述，临床中根据患

者具体病情，可酌情选择不同的治疗措施。

第一节　改善贫血

一、雄激素及蛋白同化激素

适用于原发性骨髓纤维化以贫血为主的血细胞减少者，需连续用药3~4个月以上才能见效，约有30%~40%的患者对雄激素有较好的疗效，但对伴有巨脾或染色体核型异常者疗效不佳。雄激素通过刺激骨髓造血祖细胞，使之生成更多的血细胞，红细胞可有不同程度的上升，或停止、减少输血，少数患者白细胞、血小板也有所升高。雄激素可与肾上腺皮质激素联合应用。张之南等认为原发性骨髓纤维化尤其是伴血细胞减少者可自发缓解，至今尚无大系列随机、对照临床试验资料，故此类药物的确切作用还未肯定。

（一）作用机制

1. 雄激素

（1）刺激肾脏产生促红细胞生成素　近年发现，一般使用的雄激素（如睾酮）为前激素（prehormone），须在雄激素效应细胞内，经过特异酶的作用，还原为有活性的产物，睾酮在前列腺细胞内，经还原作用，生成5α-双氢睾酮，睾丸也能分泌5α-双氢睾酮。此激素作用于肾脏，使肾脏分泌红细胞生成素，因而促进骨髓红细胞系造血。

（2）直接刺激造血干细胞的增殖、分化　睾酮在肝细胞内经过还原酶的作用生成5β-双氢睾酮，再进一步还原为本胆烷醇酮。5β-双氢睾酮对动物的性器官无活性，故无男性化作用，不增加EPO生成，但可直接作用于造血干细胞和祖细胞，包括BFU-E、CFU-E、CFU-GM等，从而促进幼红细胞分化、成熟及改善骨髓造血功能的作用，但对CFU-Mg的作用还未肯定。这与临床应用雄激素后血红蛋白、白细胞易升高，血小板不易升的现象一致。

（3）受体作用　雄激素刺激造血，可能通过位于细胞核内的受体发挥作用。天津血液病研究所研究人员发现，骨髓的红系、白细胞及淋巴细胞都有雄激素受

体，而以红细胞受体最多。

2. 蛋白同化激素

即多种睾酮的衍生物，主要为增加蛋白合成作用，减少性激素作用，可代替雄激素治疗。

（二）副作用

雄激素类药物的副作用主要是肝功能损害及男性化作用，各蛋白同化激素的男性化作用较小，但易引起肝功能损害。男性、女性及儿童患者的副作用表现不同，男性患者的副作用一般不严重，有的患者用药长达 1 年以上也未见明显副作用，女性及儿童患者则表现为男性化。

（1）男性化作用　女性患者用药后有毛发增生、阴蒂肥大、声音低哑、乳房缩小等男性化现象，儿童患者则多表现为毛发增生、声音低哑。

（2）水肿与失眠　女性患者有时出现水肿与失眠。

（3）痤疮　男性患者最常见的为痤疮。

（4）儿童患者的异常反应　儿童患者有时出现精神兴奋，不能入睡，或阴茎勃起，造成很大痛苦。

（5）局部纤维化　长期注射丙酸睾酮可使局部发生纤维化，阻碍药物的吸收，故注射时应多部位轮换，已纤维化的局部组织可用热疗、蜡疗以利软化。

（6）肝功能损害

（三）用法与用量

1. 雄激素

（1）常用丙酸睾酮，每天或隔天 50～100mg 肌注。

（2）亦可用长效的庚酸睾酮（enanthate testosterone）100～400mg，每周 1 次，肌内注射。

（3）注意事项

①大剂量可引起女性男性化、水肿、肝损害、黄疸、头晕等。

②有过敏反应者应即停药；肝、肾功能不全、心脏病（尤其是心功能不全者）、前列腺癌病人、妊娠及哺乳妇女忌用。

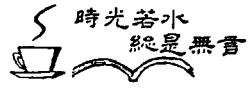
③注射液如有结晶析出，可加温溶解后注射。

④用药过程中应定期查肝功能，如有肝损害则应减药或停用。

⑤青春期前儿童应用时应减量，且每隔 6 个月测 1 次骨龄。

2. 蛋白同化激素

亦可选用蛋白同化激素代替雄激素，需用药 3~4 个月以上才能见效，疗效与骨髓残余红髓生成红细胞的能力有关。



（1）司坦唑醇（stanozolol，康力龙）

①用法：每次 2mg，每天 2 或 3 次口服。

②药理作用：蛋白同化作用较强，为甲睾酮的 30 倍，雄激素活性为后者的 1/4。具有促进蛋白质合成、抑制蛋白质异生、降低血胆固醇和甘油三酯、促使钙磷沉积和减轻骨髓抑制等作用，能使体力增强、食欲增进、体重增加。

③不良反应

女性：长期使用可能会有痤疮、多毛、阴蒂肥大、闭经或月经紊乱等症。

男性：长期使用可能会有痤疮、精子减少、精液减少。

肝脏：GOP、GTP 上升、黄疸。

消化系统：恶心、呕吐、消化不良、腹泻。

电解质水钠潴留：服药初期，下肢、颜面可能出现水肿，继续用药能自行消失。

皮肤：皮疹、颜面潮红。

④注意事项：严重肝病、肾脏病、心脏病、高血压患者、孕妇及前列腺癌患者禁用。卟啉症患者、前列腺肥大、糖尿病患者慎用。儿童慎用，易早熟、影响生长。老年患者易引起水钠潴留，高钾血症应慎用。

（2）达那唑（danazol，羟甲雄烯异恶唑）

①用法：200mg，每天 2 或 3 次口服。有报道用此药每日 600~800mg，治疗 7 例原发性骨髓纤维化患者，有效率为 57%。

②药理毒理：是促性腺激素抑制药，可以抑制垂体 - 卵巢轴。由于抑制了垂体促性腺激素，故促卵泡激素（FSH）和促黄体生成激素（LH）的释放均减少。能直接抑制卵巢的甾体激素的生成，作用于子宫内膜细胞的雌激素受体部位，有抑制雌激素的效能，使子宫正常的和异常的内膜萎缩和不活动，导致不排卵及闭

经，可持续达6~8个月之久。治疗纤维性乳腺病，可使结节消失，减轻疼痛和触痛，可能发生月经失调或闭经。治疗遗传性血管性水肿时，增加血清的C1脂酶抑制物的水平，导致补体系统的C4血清内的浓度升高。

③药代动力学：本品口服易从胃肠道吸收，T1/2约为4.5小时。每次给药100mg，每日2次，血药浓度峰值为200~800ng/mL。若每次给药200mg，每日2次，连服14日，血药浓度达0.25~2μg/mL。在肝内代谢，从肾脏排泄，其代谢物为α-羟甲基乙炔睾酮和乙炔睾酮。

④不良反应

较多见的不良反应：闭经，突破性子宫出血，并可有乳房缩小、音哑、毛发增多；可出现痤疮、皮肤或毛发的油脂增多、下肢水肿或体重增多，症状与药量有关，是雄激素效应的表现。

较少见的不良反应：血尿、鼻衄、牙龈出血、白内障（视力逐渐模糊）、肝功能异常、颅内压增高（表现为严重头痛、视力减退、复视、呕吐）、白细胞增多症、急性胰腺炎、多发性神经炎等。

罕见的不良反应：女性阴蒂增大、男性睾丸缩小；肝脏功能损害严重时，男女均可出现巩膜或皮肤黄染。

如持续出现需引起注意的反应：由于雌激素效能低下，可使妇女有阴道灼热、干枯及瘙痒，或阴道出血。可出现皮肤发红、情绪或精神状态的改变、神经质或多汗。有时可出现肌痉挛性疼痛，属于肌肉中毒症状。

⑤注意事项：血栓症病患者、心肝肾疾患者、异常性生殖器出血患者禁用；癫痫、偏头痛、糖尿病患者慎用。治疗期间注意肝功能检查。男性用药时，需检查精液量、黏度、精子数和活动力，每3~4月检查一次，特别是青年患者。女性开始时，应采取工具避孕，防止妊娠；一旦发生妊娠，立即停药并终止妊娠。服药期间对一些诊断性实验有影响。如糖耐量试验、甲状腺功能试验、血清总T4可降低而血清T3则可增加。使用本品时应注意有无心脏功能损害、肾脏功能损害、生殖器官出血及肝脏功能损害，对男性应注意睾丸大小。出现男性化症状，应停止治疗。

⑥药物相互作用：与胰岛素同用时，容易产生耐药性。与华法林并用时抗凝

增效，容易发生出血。

（3）羟甲烯龙（oxymetholone，康复龙，羟次甲氢龙，羟基雄酮）

①用法：2.0~4.0mg/（kg·d），分次口服。

②药理作用：蛋白同化作用为甲睾酮的4倍，雄激素活性为后者的0.39倍，分化指数约10.5。能促进蛋白质合成和抑制蛋白质异生，并能降低血胆固醇、减少钙磷排泄和减轻骨髓抑制，促进发育，促进组织新生和肉芽形成。对肾上腺皮质激素长期使用引起的肾上腺皮质功能减退有预防及对抗作用。

③注意事项：可有恶心、水肿、肝功能障碍及黄疸等。青年妇女偶有月经推迟现象，停药可恢复。儿童用药不要超过30天，成人不超过90天，停药休息后可再用。对再生障碍性贫血，用药时间可较长。肝、肾功能不全、前列腺癌患者及孕妇忌用。

二、红细胞生成素

重组人类红细胞生成素是人体内最重要的造血因子之一，主要产生于肾脏。当肾脏受损时，EPO产生减少，往往导致慢性肾功能不全患者发生严重贫血。过去这种肾性贫血除了输血之外，别无良策，故被称为难治性贫血。EPO是通过基因工程方法制得的高效促进血红细胞生成的药物，原由日本麒麟啤酒株式会社生产，我国于1993年研制成功并通过国家卫生部新药审评，1998年获准正式生产，使EPO绝对或相对缺乏性贫血的治疗取得了明显的进展。用EPO治疗PMF顽固性贫血，部分患者贫血改善，但亦有人认为EPO对PMF的贫血无效。

（一）用法

EPO 40000/周，皮下注射。

（二）药理作用

EPO主要作用在于与骨髓中红系祖细胞表面受体结合，调控红系细胞的增殖和分化。促进红母细胞成熟，增多红细胞数和血红蛋白含量，稳定红细胞膜，提高红细胞膜抗氧化酶功能，彻底纠正贫血。长期接受血液透析的患者应用本品后，红细胞压积增加。另外，本品还能改善血小板功能，对凝血障碍也有所改善。

（三）临床应用

1. 治疗骨髓纤维化

对红细胞生成素（EPO）治疗原发性骨髓纤维化的贫血看法不一，有人对以往文献 Meta 分析表明，EPO 治疗原发性骨髓纤维化贫血的有效率为 30%~40%。患者血清 EPO ＞ 125U/L 时对 EPO 治疗反应较差。

2. 治疗其他贫血

EPO 的生物活性及理化特性与天然 EPO 基本一致，其治疗肾性贫血的作用已被国际公认，美国 FDA 批准的临床适应证为：慢性肾功能不全所致的贫血，包括慢性肾功能衰竭进行血液透析治疗和非透析治疗者。肿瘤或肿瘤化疗所致贫血。艾滋病毒感染病人的贫血治疗。另据有关资料提示，也可用于外科手术前的自体输血及手术后贫血的恢复，骨髓增生异常综合征贫血，早产儿贫血，妊娠期及产后贫血，类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮所致贫血，血红蛋白病的镰状红细胞贫血及地中海贫血，慢性炎症或感染引起的贫血，再生障碍性贫血，需输血的心绞痛患者，亦可增强运动耐力，减少高原反应。

（四）不良反应

1. 一般反应

少数病人用药初期可出现头痛、低热、乏力等，个别病人可出现肌痛、关节痛等。绝大多数不良反应经过对症处理后可以好转，不影响继续用药，极个别病例上述症状持续存在，应考虑停药。

2. 过敏反应

极少数患者用药后可能出现皮疹或荨麻疹等过敏反应，包括过敏性休克。因此，初次使用本品时，建议先注射少量，确定无异常反应后再注射全量，如发现异常，应立即停药并妥善处理。

3. 心脑血管系统

血压升高，原有的高血压恶化和因高血压性脑病而有头痛，意识障碍，痉挛等症状发生，甚至可引起脑出血。因此在红细胞生成素注射液治疗期间应注意并定期观察血压变化，必要时应减量或停药，并调整降压药物的使用。

4. 血液系统

随着红细胞压积（HCT）增高，血液黏滞度可明显增高。部分血液透析治疗病人可能需要增加肝素剂量，以防止人工肾凝血。此外，当病人本身有低血压趋向，动静脉瘘狭窄或动脉瘤形成时更易发生动静脉瘘堵塞，因此该类病人可预防性使用潘生丁、阿司匹林等以防血栓栓塞性并发症的发生。

5. 肝脏

肝功能障碍，偶有 GOT 和 GPT 的上升

6. 胃肠

有时会有恶心、腹痛、食欲不振、腹泻等情况发生。

（五）注意事项

1. 本品用药期间应定期检查 HCT（用药初每周 1 次，维持期间两周 1 次）。注意避免过度的红细胞生成，确认 HCT34Uo1% 以下。如发现过多的红细胞生成，应采取暂停药等适当处理。

2. 应用本品可能会引起高血钾症，应适当调整饮食。如发生高血钾症，应停药至恢复正常水平为止。

3. 对有心肌梗死、肺梗死患者，有药物过敏史的患者及有过敏倾向的患者，应慎重给药。

4. 高龄患者应用本品时，因其生理机能下降，多患有高血压和循环系统疾病并发症。要频繁监测血压及 HCT，并适当调整给药剂量与次数。

5. 治疗期间因出现有效造血，铁需要量增加，通常会出现血清铁浓度下降，如果患者血清铁蛋白低于 100mg/mL，或转铁蛋白和低于 20%，应每日补充铁剂。

6. 对孕妇，哺乳妇女及儿童使用本品的安全性尚未确定。

7. 叶酸和维生素 B_{12} 不足会降低本品疗效，严重铝过多也会影响疗效。

三、输血及去铁治疗

（一）输血

对有严重贫血或症状多的贫血，可采用输红细胞悬液等支持疗法，改善缺氧状态保持患者HCT在25%以上。但应严格控制输血的次数与量，以免并发血色病。

（二）去铁

有一定数量的患者长期依靠输血维持生命，输注红细胞（RBC）量在10~20U（1U=400mLRBC）就可以引起铁过载，人体机体内无主动去铁机制，过载铁沉积于机体组织器官，并发血色病，甚至造成肝脏、心脏功能衰竭、内分泌功能紊乱等严重并发症。故去铁治疗成为必然。此时宜用去铁胺治疗。去铁治疗指标以铁蛋白＞1000ng/mL为标准。

治疗反应标准：

完全反应（CR）：铁蛋白下降＜2000ng/mL并且减少至少500ng/mL；微小反应（MiR）：铁蛋白下降＜2000ng/mL并且减少不到500ng/mL；稳定铁过载（SIL）：铁蛋白不断上升但＜4000ng/mL；无反应（NR）：铁蛋白上升＞4000ng/mL或者不断上升＞500ng/mL；总反应率：CR加MiR/n。

临床常用去铁治疗药物为去铁胺，近年FDA批准了口服剂型的地拉罗司（deferasirox）。

1. 去铁胺

去铁胺（Deferoxamine，Desferrioxamine，去铁敏），主要成分为甲磺酸去铁胺。

（1）药理作用　去铁胺是一种络合剂，主要与三价铁离子、三价铝离子结合为无毒的、稳定的络合物质，并排出体外。但对二价离子如亚铁离子、铜离子、锌离子、钙离子等亲和力较低。去铁胺通过铁螯合剂促进幼红细胞转铁蛋白受体的表达，使部分病人输血量可减少。本品不能与转铁蛋白、血红蛋白或其他含氯高铁血红素物质中的铁离子结合，因此不会产生缺铁性贫血。

（2）适应证　本品主要治疗和诊断慢性铁、铝负荷过量；治疗急性铁中毒。

（3）用法用量　①治疗铁负荷过度：剂量应个体化，并在治疗期间调整剂量。一般开始每日0.5g，大多数患者每日20~40mg/kg体重即可。患者进入正规治疗后，每日可加维生素150~250mg，作辅助治疗。②治疗急性铁中毒：根据中毒程度确定剂量和给药途径。血压正常者，成人肌注每次2g，儿童每次1g；对低血压者宜静注，每日剂量不超过80mg/kg体重，输注速度为每小时15mg/kg体重。③治疗肾衰铝负荷过度：有效剂量为每周1~4g，中度患者在每3次肾透

析的最后 2 小时的透析中滴注 1g。④用于诊断：疑有铁负荷中毒时，肌注 0. 5g；疑有铝负荷中毒时，肌注 1g。

（4）注意事项　注射局部有疼痛，并可有腹泻、视力模糊、腹部不适、腿部肌肉震颤等；静注速度过快，会引起虚脱，因此，输注速度不宜超过 15mg/h；本品不能用氯化钠注射液直接溶解，应先用指定溶酶溶解后，再用氯化钠注射液稀释；铁复合物排出可使尿液呈红色；本品与维生素 C 合用时，应先用本品治疗 1~2 周后才可用维生素 C，维生素 C 用量超过 50mg 时，可引发心功能紊乱；应用本品可引发感染，应先用抗生素治疗感染后再用本品治疗；孕妇及哺乳期妇女慎用。对本品过敏者忌用。

2. 地拉罗司

地拉罗司（deferasirox），是已于 2005 年被美国 FDA 正式批准在临床上使用的新型口服去铁剂，并在 600 例地中海贫血铁过载患者中应用，不但能降低铁过载，还能迅速降低心脏内的铁过载，糖尿病和粒细胞缺乏的小鼠应用地拉罗司可改善生存并减少真菌感染的概率。DiTucci 等报道应用地拉罗司治疗 1 例 MF 患者血常规完全恢复。

（1）药理作用　地拉罗司是对三价铁离子具有选择性、高亲和力的口服螯合剂。作为三齿配体与铁离子以 2 ∶ 1 的比例结合，能有效地使组织中存在的铁顺利排出体外。一项铁平衡代谢研究显示，口服本品 1 日 10、20 或 40mg/kg，可使铁的净排泄量分别达到 1 日 0. 119、0. 329、0. 445mg/kg。

（2）适应证　2 岁及以上儿童和成人患者由输血导致的慢性铁超负荷。

（3）用法用量　起始剂量应根据输血铁吸收的量来决定：接受每月 2~4 单位红细胞输注的患者推荐剂量为 20mg/kg · d，小于每月 2 单位红细胞输注的患者推荐剂量为 10 mg/kg · d，大于每月 4 单位红细胞输注的患者推荐剂量为 30mg/kg · d。随后 DFX 剂量可根据 3 个月的 SF 变化和持续安全指标监测来调整。对于 SF ＞ 2500μg/L 的重度铁过载患者，应考虑使用≥ 30mg/kg · d 的剂量作为 DFX 的起始剂量，使患者能尽快获得铁负平衡，从而减少铁过载导致的各种并发症；待 SF 降至 2 500μg/L 以下，可进一步根据实际输血量调整 DFX 的使用剂量。

（4）不良反应　主要不良反应有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道反应，少

数患者有血清肌酐、肝转氨酶增高，罕有血细胞减少、高频听力丧失和晶状体浑浊。不良反应为剂量依赖性，大多数为轻度至中度，一般为一过性，患者均能恢复。大量研究数据已证实合适剂量的 DFX 治疗有助于降低各种输血依赖贫血患者的铁含量，且具有良好的安全性和耐受性。

四、维生素 B_6

（一）用法与用量

有少量报告，给予维生素 $B_6$250mg/d，口服，数周后可望改善贫血。

（二）体内过程

维生素 B_6 口服后经胃肠吸收，原型药与血浆蛋白几乎不结合，转化为活性产物磷酸吡哆醛可较完全的与血浆蛋白结合，血浆半衰期可长达 15~20 天。本品在肝内代谢，经肾排出。磷酸吡哆醛可透过胎盘，并经乳汁泌出。

（三）药物作用

维生素 B_6 在红细胞内为磷酸吡多醛，后者作为机体不可缺乏的辅酶，可参与氨基酸、碳水化合物及脂肪的正常代谢。此外维生素 B_6 还参与色氨酸将烟酸转化为 5- 羟色胺的反应。并可刺激白细胞的生长，是形成血红蛋白所需要的物质。

（四）不良反应与注意事项

1. 肾功能正常时服用维生素 B_6，几乎不产生毒性。

2. 长期大量应用本品可致严重的周围神经炎，出现神经感觉异常，进行性步态不稳，手、足麻木，停药后症状虽可缓解，但仍可感觉软弱无力。

3. 孕妇接受大量的维生素 B_6 后，可致新生儿产生维生素 B_6 依赖综合征。

4. 大量应用本品，可影响某些检验结果，如尿胆原试验呈假阳性。

（五）药物相互作用

1. 小剂量维生素 B_6（5mg/d）可降低左旋多巴的药理作用，但制剂中若含有脱羧酶抑制剂时，对左旋多巴无影响。

2. 氯霉素、环丝氨酸、乙硫异烟胺、盐酸肼屈嗪、免疫抑制剂（包括肾上腺皮质激素、环磷酰胺、环孢素、异烟肼、青霉胺等药物）可拮抗维生素 B_6 或增

加维生素 B_6 经肾排泄，甚至可以引起贫血或周围神经炎。

3. 服用雌激素时，可使维生素 B_6 在体内的活性降低，故应加大维生素 B_6 的用量。

第二节　糖类皮质激素

骨髓纤维化患者如合并溶血，或红细胞有畸形，或血清中找到自身抗体或免疫复合物者，或血小板明显减少伴出血者可试用糖皮质激素。应用 1 个月无效者，可较快逐渐减量停用，以避免严重不良反应的发生。有效者宜缓慢逐渐减量，部分患者需长期应用维持量。糖皮质激素长期应用有诸多不良反应，应设法采取相应措施避免。其作用机理亦可能与抑制纤维细胞增生有关。

一、用法与用量

（一）泼尼松龙

泼尼松龙 40mg/（m^2 · d）口服。1~2 个月后逐渐减量。

（二）大剂量甲基泼尼松龙冲击治疗

有报告用大剂量甲基泼尼松龙冲击治疗，对部分患者取得较好疗效，可使贫血改善，脾缩小。剂量为 20~30mg/（kg · d），连续 3 天静脉滴注，然后更换口服制剂逐渐减量。有报道用大剂量甲泼尼龙治疗。开始剂量 30mg/（kg · d），用 4 天，以后改为 10、5、2、1mg（kg · d），各 1 周，继而口服醋酸泼尼松维持，渐减量停药。

苏丽等应用大剂量甲基泼尼松龙 20~30mg/（kg · d）3 天，10~15mg/（kg · d）3 天，2mg/（kg · d）7 天，以后改口服泼尼松 1mg/（kg · d）逐渐减量，所有患者在治疗 1 个月后全身骨痛明显缓解；5 例病人脾脏缩小 1/2 以上，例 2 患者的脾脏也较治疗前缩小，2 例治疗前后无对比；6 例具有明显贫血的患者治疗后血红蛋白、血小板有不同程度的改善，外周血中无幼稚粒 / 红细胞，骨髓增生程度基本正常。3 例网织红细胞计数较治疗前有明且降低，骨髓增生活跃程度降低。总好转率 75%（6/8），进步率 12. 5%（1/8）。

二、不良反应

糖皮质激素在应用生理剂量替代治疗时无明显不良反应，不良反应多发生在应用药理剂量时，而且与疗程、剂量、用药种类、用法及给药途径等有密切关系。常见不良反应有以下几类。

（一）过敏反应

静脉迅速给予大剂量可能发生全身性的过敏反应，包括面部、鼻黏膜、眼睑肿胀、荨麻疹、气短、胸闷、喘鸣。

（二）长程用药可引起以下副作用

柯兴（Cushing's）综合征面容和体态（满月脸、水牛背、向心性肥胖等）、体重增加、下肢水肿、紫纹、易出血倾向、创口愈合不良、痤疮、月经紊乱、肱或股骨头缺血性坏死、骨质疏松或骨折（包括脊椎压缩性骨折、长骨病理性骨折）、肌无力、肌萎缩、低血钾综合征、胃肠道刺激（恶心、呕吐）、胰腺炎、消化性溃疡或肠穿孔、儿童生长受到抑制、青光眼、白内障、良性颅内压升高综合征、糖耐量减退和糖尿病加重。

（三）患者可出现精神症状

欣快感、激动、不安、谵妄、定向力障碍，也可表现为抑制。精神症状尤易发生于患慢性消耗性疾病的人及以往有过精神不正常者。在用量达每日泼尼松40mg或更多，用药数日至二周即可出现。

（四）并发感染

并发感染为糖皮质激素的主要不良反应。以真菌、结核菌、葡萄球菌、变形杆菌、绿脓杆菌和各种疱疹病毒感染为主。多发生在中程或长程疗法时，但亦可在短期用大剂量后出现。

（五）下丘脑－垂体－肾上腺轴受到抑制

为激素治疗的重要并发症，其发生与制剂、剂量、疗程等因素有关。每日用泼尼松20mg以上，历时3周以上，以及出现医源性柯兴综合征时，应考虑肾上腺功能已受到抑制。

（六）糖皮质激素停药后综合征

可有以下各种不同的情况：

1. 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺功能减退　可表现为乏力、软弱、食欲减退、恶心、呕吐、血压偏低等。

2. 反跳现象　停药后原来疾病已被控制的症状重新出现，为了避免反跳现象，在长程激素治疗后应缓慢地逐渐减量，并由原来的 1 日服用数次，改为每日上午服药 1 次，或隔日上午服药 1 次。

3. 糖皮质激素停药综合征　有时患者在停药后出现头晕、昏厥倾向、腹痛或背痛、低热、食欲减退、恶心、呕吐、肌肉或关节疼痛、头疼、乏力、软弱，经仔细检查如能排除肾上腺皮质功能减退和原来疾病的复燃，则可考虑为对糖皮质激素的依赖综合征。

三、注意事项

（一）妊娠期用药

糖皮质激素可通过胎盘。人类使用药理剂量的糖皮质激素可增加胎盘功能不全、新生儿体重减少或死胎的发生率。尚未证明对人类有致畸作用。妊娠时曾接受一定剂量的糖皮质激素者，所产的婴儿需注意观察是否出现肾上腺皮质功能减退的表现。对早产儿，为避免呼吸窘迫综合征，而在分娩前给母亲使用地塞米松，以诱导早产儿肺表面活化蛋白的形成，由于仅短期应用，对幼儿的生长和发育未见有不良影响。

（二）哺乳期用药

生理剂量或低药理剂量（每天可的松 25mg 或泼尼松 5mg，或更少）对婴儿一般无不良影响。但是，如乳母接受药理性大剂量的糖皮质激素，则不应哺乳，由于糖皮质激素可由乳汁中排泄，对婴儿造成不良影响，如生长受抑制、肾上腺皮质功能受抑制等。

（三）小儿用药

小儿如长期使用肾上腺皮质激素，需十分慎重，因激素可抑制患儿的生长和发育，如确有必要长期使用，应采用短效（如可的松）或中效制剂（如泼尼松），避免使用长效制剂（如地塞米松）。口服中效制剂隔日疗法可减轻对生长的抑制作用。儿童或少年患者长程使用糖皮质激素必须密切观察，患儿发生骨质疏松

症、股骨头缺血性坏死、青光眼、白内障的危险性都增加。

（四）老年用药

老年患者用糖皮质激素易发生高血压。老年患者尤其是更年期后的女性应用糖皮质激素易发生骨质疏松。

（五）糖皮质激素与感染

一方面，非生理性糖皮质激素对抗感染不利。生理剂量的肾上腺皮质激素可提高肾上腺皮质功能减退症患者对感染的抵抗力。非肾上腺皮质功能减退患者接受药理剂量糖皮质激素后易发生感染，这是由于患者原有的疾病往往已削弱了细胞免疫及（或）体液免疫功能，长疗程超生理剂量皮质类固醇使患者的炎性反应、细胞免疫、体液免疫功能减弱，由皮肤、黏膜等部位侵人的病原菌不能得到控制。在激素作用下，原来已被控制的感染可活动起来，最常见者为结核感染复发。但另一方面，在某些感染时应用激素可减轻组织的破坏、减少渗出、减轻感染中毒症状，但必须同时用有效的抗生素治疗、密切观察病情变化，在短期用药后，即应迅速减量、停药。

（六）对诊断的干扰

1. 糖皮质激素可使血糖、血胆固醇和血脂肪酸、血钠水平升高、使血钙、血钾下降。

2. 对外周血象的影响为淋巴细胞、单核细胞及嗜酸、嗜碱细胞数下降，多核白细胞和血小板增加，后者也可下降。

3. 活性较强的糖皮质激素（如地塞米松）可使尿 17- 羟皮质类固醇和 17 酮类固醇下降。

4. 长期大剂量服用糖皮质激素可使皮肤试验结果呈假阴性，如结核菌素试验、组织胞质菌素试验和过敏反应皮试等。

5. 还可使甲状腺 ^{131}I 摄取率下降，减弱促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，thyrotropin，TSH）对促甲状腺激素释放素（thyrotrophin-releasing hormone，TRH）刺激的反应，使 TRH 兴奋试验结果呈假阳性。干扰促黄体生成素释放素（luteinizing hormone-releasing hormone，LHRH）兴奋试验的结果。

6. 使同位素脑和骨显像减弱或稀疏。

（七）下列情况应慎用

心脏病或急性心力衰竭、糖尿病、憩室炎、情绪不稳定和有精神病倾向、全身性真菌感染、青光眼、肝功能损害、眼单纯性疱疹、高脂蛋白血症、高血压、甲状腺功能减退症（此时糖皮质激素作用增强）、重症肌无力、骨质疏松、胃溃疡、胃炎或食管炎、肾功能损害或结石、结核病等。

（八）以下情况不宜用糖皮质激素

严重的精神病史，活动性胃、十二指肠溃疡，新近胃肠吻合术后，较重的骨质疏松，明显的糖尿病，严重的高血压，未能用抗菌药物控制的病毒、细菌、真菌感染。

（九）随访检查

长期应用糖皮质激素者，应定期检查以下项目：

1. 血糖、尿糖或糖耐量试验，尤其是有糖尿病或糖尿病倾向者。
2. 小儿应定期监测生长和发育情况。
3. 眼科检查，注意白内障、青光眼或眼部感染的发生。
4. 血清电解质和大便隐血。
5. 高血压和骨质疏松的检查，老年人尤应注意。

第三节　细胞毒药物

细胞毒药物如应用于骨髓纤维化患者，通常适用于血细胞单项或多项明显升高者。该类药物可阻止造血细胞异常增生，其中通过抑制巨核细胞，使其产生的各种相关细胞因子减少，间接阻抑成纤维细胞增殖而减轻纤维化。

常用药物有羟基脲（hydroxyurea，HU）、白消安（busalfan，BUF）、6-硫鸟嘌呤（6-thioguanine，6-TG）、苯丁酸氮芥（chlorambucil，CB1348）。除降低血细胞外，部分患者肿大的脾可有不同程度的缩小，改善贫血、骨髓纤维化及全身症状。但长期使用，尤其是烷化剂，可能有诱发急性白血病的危险，故主张短期、间歇应用。有报告羟基脲对早期患者可能有逆转骨髓纤维化作用。必须强调，不少 PMF 患者对化疗甚为敏感，可发生严重的血细胞，甚至全血细胞减少，

需监测血常规，调整化疗剂量，故宜谨慎使用。

一、白消安

（一）药理毒理

白消安（busulfan/myleran，BU/BUF，白消安）属双甲基磺酸酯类的双功能烷化剂，为细胞周期非特异性药物，进入人体内磺酸酯基团的环状结构打开，通过与细胞的DNA内鸟嘌呤起烷化作用而破坏DNA的结构与功能。本品的细胞毒作用几乎完全表现在对造血功能的抑制，主要表现在对粒细胞生成的明显抑制作用，其次是血小板和红细胞的抑制，对淋巴细胞的抑制作用极弱。

（二）药理作用

本品为甲基磺酸酯类抗肿瘤药，进入体内后通过与细胞核中DNA结构上的鸟嘌呤起烷化作用而破坏DNA的结构与功能，属细胞周期非特异性药物，主要作用于G1期及M期。低剂量时主要表现为对粒细胞生成的明显抑制作用，增加剂量时对血小板和红细胞有抑制作用，对淋巴细胞的抑制作用极弱。

（三）药代动力学

易经胃肠道吸收，口服吸收良好，吸收后很快自血浆消失，反复给药逐渐在体内蓄积，在体内水解为4-甲磺基氧丁醇，经环化作用变为4-羟呋喃等中间代谢产物，主要代谢在肝内进行，t1/2为2~3小时，主要经肾脏以代谢产物排出。

（四）用法与用量

据不同作用目的而异，详见治疗脾肿大。

（五）在骨髓纤维化中的应用

白消安对缩脾和改善贫血效果明显，适用于以前未接受过治疗、脾脏肿大在肋缘下15cm以内的骨髓纤维化患者。低剂量的白消安除具有免疫调节作用外，还可以抑制血管生成。Pett Ⅰ等对104例有症状（脾肿大＞5cm、依赖输血、血红蛋白＜100g/L、白细胞＞20×10^9/L、血小板＜20×10^9/L等1条以上）骨髓纤维化患者连续用白消安，2.5mg/（3次·周），3月后无不良药物反应可以加量到2.5mg/d治疗，在99例完成治疗的患者中66例（66.7%）在治疗后中位6.7

个月起效，26 例（26. 3%）达临床及血液学的正常（CR），40 例（40. 4%）症状部分改善（PR），33% 的患者无效，有效者中位生存期为 71. 2 月，无效者中位生存期为 36. 5 月。说明低剂量白消安明显延长了患者生存期。白消安治疗中的主要问题是患者不能耐受化疗，有 14/99 例（13%）患者因血细胞少退出治疗，18（18. 1%）例患者在治疗中因不能耐受而减量，在完成治疗的病例中转化为白血病发生率为 20. 2%，发生的中位时间为应用白消安后 25. 7（3. 5~101）月。因此，白消安可以作为需要治疗的骨髓纤维化患者的一线药物。

（六）注意

1. 不良反应常见骨髓抑制，长期用药可致再生障碍性贫血，常见粒细胞减少，血小板减少，严重者需及时停药。长期或大量服用可导致肺纤维化，部分病人有色素沉着、脱发、高尿酸血症、广泛性肺纤维化或钙化、女性闭经或月经不调、男性乳房女性化及睾丸萎缩、性功能减退；胃肠道反应、皮疹等罕见。

2. 肾上腺皮质功能不全、骨髓抑制、感染、有痛风病史及尿酸性肾结石病史、以往曾接受细胞毒药物或放射治疗等患者慎用；急性白血病和再生障碍性贫血病人、孕妇及哺乳期贫血病人禁用。白内障、多型红斑皮疹、结节性多动脉炎为罕见不良反应。曾有个别报道使用高剂量后出现癫痫发作；心内膜纤维化，并由此出现相应症状；以及少见的肝静脉闭锁。

（七）禁忌

本品有可能增加胎儿死亡和先天畸形的危险，因此在妊娠三个月内不能用此药。既往对此药过敏的病人亦不能用此药。

（八）注意事项

对有骨髓抑制、感染，有细胞毒药物或放疗史的病人应慎用；治疗前及治疗中应严密观察血象及肝肾功的变化，及时调整剂量，特别注意检查血尿素氮、内生肌酐清除率、胆红素、丙氨酸转移酶及血清尿酸。服药应根据患者对药物的反应、骨髓抑制程度、个体差异而调整剂量。嘱病人多摄入液体并碱化尿液或服用别嘌醇以防止高尿酸血症及尿酸性肾病的产生。发现粒细胞或血小板下降时应及时停药或减量以防止出现严重骨髓抑制。

二、羟基脲

（一）药理作用

羟基脲（hydroxycarbamid/hydroxyurea/hy-drea/idrossicarbamide litalir，HU，羟基脲素，氨甲酰基脲），分子式 CH_4N_2O，为核苷二磷酸还原酶抑制剂，能明显地抑制核糖核酸还原为脱氧核糖核酸，干扰嘌呤及嘧啶碱基生物合成，选择性地抑制 DNA 合成；对 RNA 及蛋白质合成无阻断作用。HU 为细胞周期特异性药物，S 期细胞敏感，选择性杀伤 S 期细胞，并可使癌细胞集中在 G1 期达到同步化；因 G1 期细胞对放射线高度敏感，故与放疗合用可起增敏作用，可双重抑制细胞增殖周期各个环节，提高疗效。本品与烷化剂、抗代谢药物等无交叉耐药性；其产生耐药机制可能与核苷酸还原酶对 HU 敏感性降低及其数量显著增加有关。

（二）体内过程 / 药代动力学

本品口服吸收良好且迅速。血浆 Tmax 为 1~2 小时，给药 2 小时血中浓度达到高峰；静脉注射后 1 小时达高峰，然后迅速下降，半衰期为 1. 5~5 小时，本品进入体内后易透过细胞膜，能快速透过血脑屏障，脑脊液中 Tmax 为 3 小时。HU 在肝肾中代谢为尿素养后排出，20% 在肝脏代谢，80% 由尿排出，1 次给药 24 小时经尿中排出 50%~80%，24 小时后已不能测出。

（三）用法与用量

据不同作用目的而异，详见治疗脾肿大。

（四）不良反应

1. 骨髓抑制　为剂量限制性毒性，主要表现为白细胞、血小板减少，有时可出现巨幼细胞性贫血，一般停药后 1~2 周即可恢复。

2. 胃肠道反应　恶心、呕吐、腹泻或便秘；当剂量大于 75mg/kg 时，85% 的患者可发生胃炎。

3. 泌尿系统毒性　偶见肾小管损伤、排尿疼痛，与本品 50%~80% 经肾排出有关。

4. 中枢神经毒性　较少见，头晕、头痛、定向力丧失等。

5. 皮肤反应　脱发，皮疹，红斑，色素沉着等。

6. 其他反应　可能引起睾丸萎缩，致畸等。亦有本药引起药物性发热的报道，重复给药时可再出现。

（五）禁忌证

1. 水痘带状疱疹及各种严重感染禁用。

2. 孕妇禁用。曾化疗、放疗过的患者及骨髓抑制者禁用。

3. 肾功能不全、消化道溃疡及男性青年者慎用。

（六）注意事项

1. 服用本品可使患者免疫机能受到抑制，故用药期，避免接种死或活病毒疫苗，一般停药 3 个月至 1 年才可考虑接种疫苗。

2. 服用本品可适当增加液体入量，以增加尿量及尿酸的排泄。

3. 使用本品期间，应定期检查血白细胞、血小板、尿素氮、尿酸及肌酐浓度。

4. 老人、儿童对本品敏感，应注射调整剂量。

5. 本品与戊巴比妥、甲喹酮、硝西泮、麻醉药、吩噻嗪类、三环类抗忧郁药等合用，可加强其中枢神经抑制作用，出现嗜睡。

三、硫鸟嘌呤

（一）药理作用

硫鸟嘌呤（thioguatzinum /6-thioguanine，6-TG/TG，6- 硫代鸟嘌呤），分子式为 $C_5H_5N_5S \cdot 1/2H_2O$，与硫嘌呤相似，但作用更大。属于抑制嘌呤合成途径的常用嘌呤代谢拮抗药物，是细胞周期特异性药物，对处于 S 期细胞最敏感，除能抑制细胞 DNA 的合成外，对 RNA 的合成亦有轻度抑制作用。本品是鸟嘌呤的类似物，在人体内必须由磷酸核糖转移酶转为 6-TG 核糖核苷酸方具有活性，本品的作用环节与巯嘌呤相似，此外，6-TG 核糖核苷酸通过对鸟苷酸激酶的抑制作用，可阻止一磷酸鸟苷磷酸化为二磷酸鸟苷。本品经代谢为脱氧核糖三磷酸后，能掺入 DNA，因而进一步抑制核酸的生物合成，巯嘌呤无此作用。本品与巯嘌呤有效交叉耐药，而与阿糖胞苷等药物合用，可提高疗效。

（二）体内代谢

口服吸收不完全，约 30% 活化及分解过程均在肝内进行，经甲基化转化为氨甲基巯嘌呤而失去活性；1 次口服 T1/2 α 15min，T1/2 β 11h；约 40% 的药物在 24 小时内以代谢物形式由尿排出。

（三）用法与用量

据不同作用目的而异，详见治疗脾肿大。

（四）不良反应

1. 常见的毒性反应为骨髓抑制，可有白细胞和血小板减少；

2. 消化系统反应：恶心、呕吐、食欲减退等胃肠道反应及肝功能损害，可伴有黄疸；

3. 对肾功能亦有损害。

4. 口腔炎。

（五）注意事项

用药期间定期检查血象，肝、肾功能不全者慎用。

四、苯丁酸氮芥

（一）药理毒理

苯丁酸氮芥（chlorambucil/leukeran/chloraminophene/amboclorin /linfolysin，CB-1348，CLB，瘤可然，瘤可宁，美法仑，流可伦，氯氨布西），化学名为 4-［双（2- 氯乙基）氨基］苯丁酸，分子式 $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$，为氮芥衍生物，作用与环磷酰胺相似，对多种肿瘤有抑制作用。苯丁酸氮芥是一种芳香氮芥的衍生物，作为双功能的烷基化剂，能产生烷基化作用，可形成不稳定的乙撑亚胺，从而发挥细胞毒作用。本药能在螺旋形脱氧核酸的两索间交互连锁，从而妨碍 DNA 的复制，干扰 DNA 及 RNA 的功能，亦能与 DNA 发生交叉联结。本晶进入体内后，其丙酸侧链在 β 位氧化成苯乙酸氮划时代，虽苯乙酸氮芥的抗肿瘤作用低于苯丁酸氮芥，但脱氯乙基作用缓慢，故作用时间较长。本品为细胞周期非特异性药物，但对 M 期及 G1 期作用最强。

（二）药动学

口服吸收，代谢物与血浆蛋白的结合率（PB）约99%，t1/2为1.5h。口服有14C标记的本药后，最高血浆放射性发生于40~70分钟后，本药在血浆平均终末活动期1.5 hr消失及经泌尿道排泄。本药的代谢牵涉四碳羧酸侧链的β-氧化作用，主要代谢产物的血浆浓度出现于服药后2~4 hr，其终末半衰期较苯丁酸氮芥为长，可明显地促成苯丁酸氮芥的烷基化活动。

（三）不良反应

1. 骨髓抑制　淋巴细胞下降明显，粒细胞与血小板减少较轻，对红细胞影响较小，大剂量可引起全血下降。血象变化较缓慢，通常在治疗3周后出现。少数患者可出现过敏，皮疹，发热。

2. 胃肠道反应　可见恶主，呕吐，食欲下降，偶见黄疸及肝功能异常，均较HN2轻。

3. 中枢神经系统刺激症状　大剂量应用时，偶可出现中枢神经系统刺激症状；长期应用可引起肺纤维化及精子形成障碍；另可发生酸性肾病或高尿酸血症。

4. 其他　本品在白血病治疗中易产生继发性肿瘤；可产生恶心、呕吐及免疫抑制、骨髓抑制、精子缺乏或不育，偶见肝功能损伤和皮炎等。

（四）相互作用

可与其他骨髓抑制药合用，但应调整剂量。因苯丁唑酮加强本药的毒性，合用时剂量应酌减。

（五）用法用量

详见四、治疗脾肿大。

（六）注意事项

1. 对妊娠和哺乳的影响与其他细胞毒药物一样，本药有潜在的致畸作用，在妊娠初期尽可能避免使用，接受本药治疗的母亲不应授乳。

2. 泌尿系结石、痛风痛史、感染者慎用。

3. 用药期间应定期检查血象、肝肾功能及血清尿酸水平；若发生高尿酸血症或尿酸性肾病，可采用大量补液、碱化尿液或给予别嘌呤醇处理。本品有蓄积作用，不宜长期连续使用。

4. 由于本药可以造成不可逆转的骨髓损害、骨髓抑制，在治疗期间应密切监测血球计数。本药的治疗剂量主要抑制淋巴细胞，对嗜中性粒细胞、血小板和血红蛋白的作用较小。在嗜中性粒细胞刚开始下降时不必停用本药，停药后嗜中性粒细胞的下降仍要持续 10 天或更长时间。

5. 近期曾接受放射治疗和其他细胞毒类药物治疗的病人不宜用本药，肝肾功能损害者慎用，且有致癌、致畸性及对生育能力的影响。

6. 本药可以造成男性染色单体或染色体的破坏。临床上证实本药可增加白血病的发病率，还可能抑制卵巢功能，引起月经异常、停经。在男性可引起精子缺乏症。

7. 与其他骨髓抑制药同时应用，可增强疗效，但必须调整剂量。

第四节 JAK 激酶抑制剂

一、磷酸鲁索替尼

2011 年，美国 FDA 批准新药磷酸鲁索替尼（Ruxolitinib phosphate，Jakafi）用于治疗中度或高危骨髓纤维化。其规格分别为每片含 5，10，15，20，25mg；分子式：$C_{17}H_{18}N_6 \cdot H_3PO_4$，分子量 404. 36；通用名：（R）-3-（4-（7H- 吡咯并［2，3d］嘧啶 -4- 基）-1H- 吡唑 -1- 基）-3- 环戊基丙腈磷酸盐。

（一）药理作用

磷酸鲁索替尼为蛋白酪氨酸激酶 JAK 抑制剂，选择性地抑制 JAK1、JAK2，通过阻断 JAK-STAT 通路，从而抑制肿瘤细胞的增殖。蛋白酪氨酸激酶 JAK 家族（JAKs，包括 JAK1，JAK2，JAK3，TYK2）参与控制血液和免疫功能。在 PMF、PET-MF、PPV-MF 患者中，JAK2V617F 阳性突变率分别为 50%、57% 和 97%；JAK1 的过度激活是 MF 患者细胞活素水平增高的因素，细胞活素 IL-6 和 IL-8 水平，与全身症状如疲劳和骨痛相关；而 TNF-α 水平增加与脾肿大相关。抑制 JAK1 能够降低 MF 患者血中的各种细胞活素的水平。JAK2V617F 突变阳性 MPN 小鼠模型口服磷酸鲁索替尼治疗 22 天，磷酸鲁索替尼组与载体组鼠存活率

分别为90%、10%。

（二）用法用量与临床疗效

美国进行了Ⅰ/Ⅱ期研究，共纳入153例骨髓纤维化患者，15~25mg，每日2次口服，持续时间中位数超过14.7个月；75%的患者使用时间大于24月，52%的患者有疗效；患者的全身症状（包括体重减轻、乏力、盗汗、皮肤瘙痒等）有迅速改善；磷酸鲁索替尼可使MF患者身体负担得到改善，6min走路实验显示：27例患者经过1、3、6月治疗后，中位距离分别为34、57、71m。经1年治疗，15、25mg，bid，组体重增加的中位数分别为9.4、7.1kg。

Ⅲ期临床试验COMFORT-I是一项在美国、加拿大和澳大利亚进行的双盲、随机和安慰剂对照实验，共纳入患者309例，包括原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症和原发性血小板增多症后骨髓纤维化的中期及高危患者，按1∶1随机分为治疗组（155例，口服磷酸鲁索替尼，15~20mg，bid）或安慰剂组（154例），中位随访时间102周，在治疗24周及半数以上治疗了36周时，治疗组中100例患者继续坚持治疗，安慰剂组中111例患者交叉过渡到治疗组。结果显示，在治疗24周后，治疗组和安慰剂组分别有41.9%和0.7%患者达到脾脏体积相对于基线值至少减少35%（$P<0.0001$）。治疗组45.9%和安慰剂组5.3%的患者每日症状总评分（TTS）至少减少50%（$P<0.0001$）。治疗组治疗24周时脾脏体积减小均值为31.6%，治疗96周时为34.9%，而58%的患者达到脾脏体积减小35%，其中64%保持脾脏体积缩小达2年以上；安慰剂过渡到治疗组患者亦达到相近指标，脾脏体积缩小均值30.0%。随访2年中，治疗组死亡27例，安慰剂组死亡41例。Ⅲ期临床试验COMFORT-Ⅱ是一项在欧洲九国进行的的开放、随机化研究，共纳入患者219例。以2∶1被随机化分配至磷酸鲁索替尼组和现有最佳治疗（BAT）组，BAT组有73例患者，治疗情况为46.6%羟基脲，16.4%糖皮质激素和32.9%无治疗。结果显示，在治疗48周，2组患者脾脏体积至少减少35%的比例为治疗组28.5%，BAT组为0（$P<0.0001$）；在治疗24周，2组患者脾脏体积至少减少35%的比例治疗组为31.9%，BAT组为0（$P<0.0001$）。这些III期临床试验即COMFORT试验纳入的MF患者为IPSS分期为中危2或高危、脾脏至少在肋缘下5cm、血小板计数$>100\times10^9$/L。该研究不仅

证实了 ruxolitinib 的缩脾效果，还证实了其在改善患者全身症状和生活质量方面差异有统计学意义，可以提高患者的生存率，使患者死亡风险降低约 50%。使患者生存获益的可能机制包括致炎因子减少、全身症状减轻、营养改善、体能状况好转等。

COMFORT-II 研究数据曾显示，经 ruxolitinib 治疗的部分 MF 患者 JAK2V617F 突变等位基因负荷有不同程度减少。但近期研究结果提示 ruxolitinib 能减轻或稳定部分患者的 MF。

（三）不良反应

Ⅲ期临床试验 COMFORT-I 中，磷酸鲁索替尼最常见的血液系统不良事件为剂量依赖性贫血、血小板减少症，但很少导致治疗中断，血小板减少症发生于开始治疗 8～12 周内，血红蛋白在第 8～12 周下降到最低值，即基线值以下的 10%～12%。常见的非血液系统的不良反应在治疗前 6 个月为腹泻和疲劳；其次为头痛、外周水肿，头晕等。轻度的 ALT、AST 升高及胆固醇增高。血小板减少症、贫血、嗜中性白细胞减少症的总发生率，磷酸鲁索替尼组分别为 69. 7%，96. 1%，18. 7%；而安慰剂组分别为 30. 5%，86. 8%，4. 0%；严重反应（3 和 4 级）的发生率，磷酸鲁索替尼组分别为 12. 9%，45. 2%，7. 1%；而安慰剂组分别为 1. 3%，19. 2%，2. 0%。2 组因不良事件终止治疗的患者，磷酸鲁索替尼组和安慰剂组分别为 11. 0%，10. 6%。

另一项研究 51 例 MF 患者，在治疗的 1、2 和 3 年停药率分别为 51%、72% 和 89%。需要停药、住院治疗的严重不良事件，至少有 5 例（11%）；1 例停药后，出现快速反弹性脾脏肿大，引发急性血流动力学失代偿，而导致脓毒性休克样综合征。至2011年10月，已经死亡18例（35%），5例（10%）转化为白血病。MD 安德森肿瘤中心报告的 107 例用磷酸鲁索替尼治疗的患者，58 例（54%）仍接受治疗，死亡 33 例（31%），19 例脱离研究均非治疗相关的原因，9 例（8%）发展为白血病，其中 4 例脱离研究，显示磷酸鲁索替尼组存活率显著长于标准化治疗患者 310 例（$P < 0.05$）。

二、其他 JAK 激酶抑制剂

1. fedratinib（ SAR302503 ）

最近完成的 fedratinib D 期临床试验（JAKARTA-2 ）显示这种制剂对 MF 有一定的治疗效果，fedratinib500mg 治疗使 60% 患者脾脏体积下降了至少 35%。随后的 III 期研究（JAKARTA ）入组的患者是对 ruxolitinib 不耐受或无效者，中期结果显示 fedratinib 有治疗作用，但因较多的病例发生了韦尼克氏脑病，而被迫停止了该试验。

2. pacritinib（ SB1518 ）

pacritinib 是 JAK2 和 FLT3 的抑制剂，在早期的临床试验中，它会引起较低程度的骨髓抑制剂，但没有出现需要输血的严重贫血，而腹泻恶心和呕吐不良反应较高。一项口服 pacritinib 治疗血小板低、有症状性脾大的 MF（包括 PET-MF、PPV-MF 和 PMF ）的 III 期临床试验（PERSIST-1 ）正在进行中 。而Ⅱ期临床试验显示，只有 24% 的患者脾体积至少减少 35%。

3. momelotinib（ CYT387 ）

momelotinib 是一种 JAK1/JAK2 抑制剂，现已完成 I/ II 期临床试验，可使 37% 的患者脾体积至少减少 35%。其主要优势是减轻了输血依赖性：72 例输血依赖的患者中 49 例脱离输血并维持 12 周。monelotinib 的 III 期临床试验正在进行，以进一步证实其减轻输血依赖的可靠性。

4. 其他 JAK 激酶抑制剂

其他 JAK 激酶抑制剂包括 BMS-911543、NS-018、INCB- 039110 等。后者为选择性 JAK1 抑制剂，使 75% 的人组患者全身症状减轻，14% 的受试者脾脏体积缩小。

三、JAK 激酶抑制剂的安全性

2014 年第 19 届欧洲血液学会年会提出，JAK 激酶抑制剂的 3 个安全性问题最近备受关注，包括戒断综合征、神经系统毒性和感染的风险。早期的报道显示 ruxolitinib 停药后出现明显的、预后较差的炎症综合征，在随后 3

年的随访中，没有观察到持续的类似的不良反应，提示此类反应可能为停用ruxolitinib所致的严重的戒断性炎症综合征，应密切监测脾脏的大小，如果在ruxolitinib治疗期间脾脏仍有长大，停药后MF的相关症状有可能回归到基线水平甚至继续进展。因此当考虑中断ruxolitinib治疗时，应逐渐减少剂量或合并使用皮质激素治疗。

由于fedratinib诱发类似韦尼克氏脑病的症状，XL109出现了神经毒性，已经停止了有关fedratinib和XL109的临床试验。虽然ruxolitinib几乎没有类似的不良反应，为明确JAK/STAT抑制剂是否影响硫铵素的代谢或影响其他依赖JAK/STAT的神经通路，仍需对这类化合物进行严格的审查。

在COMFORT研究中，接受ruxolitinib治疗的MF患者发生感染的概率略高。有报道JAK激酶抑制剂治疗MF患者时出现了严重感染，包括隐球菌肺炎、双边弓形虫视网膜炎、乙型肝炎病毒再活化和1例进行性多灶性脑白质脑病。在COMFORT-II研究中结核菌感染1例；最近又有报道，在结核病高发区接受ruxolitinib治疗的20例MF患者中，发生淋巴结结核感染2例。易发感染的可能机制有：暴露于Ruxolitinib后，单核来源的树突状细胞的增殖、活化、迁移受抑制，T细胞的增殖和分化显著受抑制。为了明确JAK激酶抑制剂对免疫系统的影响是普遍的还是特异性的相关研究正在进行中。

第五节　非JAK激酶抑制剂

2014年第19届欧洲血液学年会报道了其他临床试验中的非JAK激酶抑制剂，提示原发性骨髓纤维化的新药研发与临床试验正在积极进行中。

一、干扰素

（一）作用机制

干扰素是对造血细胞的负调节因子，具有抗细胞增殖作用，除具有能抑制髓系及红系细胞过度增生的功能外，还有通过抑制异常增生的巨核细胞和骨髓成纤维细胞，及其分泌的血小板衍生生长因子（PDGF）活力而减少纤维细胞形成的

功能。此外，又能逆转骨髓纤维化患者血小板内增高的PDGF、β-TG浓度，故IFN已被试用于治疗各类型的骨髓增生性疾病，对早期骨髓纤维化有改善分子学异常和减轻骨髓纤维组织增生的作用。

（二）用法与用量

IFN的剂量300~500u，皮下注射，每周3次。宜长期应用。可参考治疗慢性粒细胞白血病患者所用，疗程尚不统一。

（三）不良反应

为流感样症状，部分患者血细胞可进一步降低。

（四）抗骨髓纤维化的临床应用

已明确人重组IFN等对真性红细胞增多症、原发性血小板增多症的疗效好，对治疗急性骨髓纤维化亦初步见到令人鼓舞的疗效，但对慢性骨髓纤维化的疗效不够满意，因人重组IFN虽对骨髓处于造血细胞增生阶段的部分慢性骨髓纤维化可能会降低患者的白细胞、血小板数，会缩小和减轻脾脏及脾区疼痛，但对血红蛋白、骨髓纤维化和血管新生改善不明显。亦很少有减轻患者骨髓中纤维化病变的报告，至于对骨髓呈明显纤维化或硬化的患者，疗效更不明显。1987年Parmeggical首先应用干扰素治疗病人，结果脾脏回缩，但血象恶化。故而大多数学者认为对有广泛骨髓纤维化、严重贫血和全血细胞减少的患者不宜选用。Heis等总结9例患者应用IFN-γ的疗效，其中3例按实验计划完成了6个月的治疗（2例病情无明显变化，1例有效），余6例因感染（3例）、脾大或脾梗死（各1例）、拒绝继续用药（1例）而退出。因此，IFN-γ不宜用于骨髓纤维化治疗。有人联合运用干扰素与骨化三醇（罗钙全）治疗1例肝大肋下1cm，脾大平脐的原发性骨髓纤维化，干扰素300U，肌肉注射，隔日1次；骨化三醇0.5ug，口服，每日1次，疗程达半年，症状明显好转，体重上升，脾脏回缩，血象恢复正常，血钙、磷始终正常，疗效显著，且在治疗中仅在应用干扰素当天有轻度流感样症状外，并无其他副作用。但因只有1例报道，两种药物联合应用是否有互补作用有待进一步研究。采用干扰素治疗，但仅少数病例临床症状和体征取得一定程度缓解。临床应用有效者，表现为肝、脾缩小，减少的血细胞上升。曾有报道认为IFN在骨髓纤维化的不同阶段疗效不同。IFN的治疗价值正在观察

之中。有报道显示，干扰素对早期 MF 有改善分子学异常和减轻骨髓纤维组织增生的作用。

二、沙利度胺

沙利度胺（Thalidomide，THAL，反应停）在 20 世纪 50 年代为镇静催眠药，后发现其可通过抑制成纤维细胞生长因子及血管内皮生长因子而抑制血管生成，临床上已证明沙利度胺对血管生成相关的克隆性疾病“多发性骨髓瘤”有效。

（一）药理药效学

本药为谷氨酸衍化物，具有镇静催眠、镇痛止痒、退热作用。其作用机制可能为抑制溶酶体酶、稳定溶酶体膜、抑制中性粒细胞的趋化。此外，此药抑制 TNF-α、bFGF、VEGF、白细胞介素和干扰素，下调选择的细胞表面黏附分子和改变淋巴细胞亚群，本药尚有免疫抑制作用，可用于骨髓移植。

1. 抗纤维化作用机制

（1）抑制血管生成　尚存在争议。Strupp 等认为 THAL 在特发性骨髓纤维化的疗效机制与影响淋巴细胞亚群、细胞表面抗原、细胞因子产生和发挥抗血管生成作用有关。Elliott 等 和 Piccaluga 等报道 MF 患者应用 THAL 使骨髓平均血管密度（MVD）显著减少，其作用大多涉及对 bFGF 和 VEGF 的抑制，使 MF 减少导致髓内造血恢复，脾大缩小，阻留于脾内的血细胞减少，并对剩余的非克隆干细胞有刺激作用。Canepa 等 认为 THAL 的疗效并不依赖对伴髓样化生的骨髓纤维化新生物克隆的直接作用，可能与抗血管生成、免疫调节作用或细胞因子调节作用有关。

国内莫汉有等对原发性骨髓纤维化患者应用沙利度胺干预来观察患者血清 VEGF 水平的变化，结果显示，治疗组治疗后 3 个月和 6 个月血清血管内皮生长因子水平平均下降幅度明显高于对照组（治疗后 3 个月 $P < 0.05$；治疗后 6 个月 $P < 0.01$）；其中沙利度胺治疗组中有效的 7 例患者血清血管内皮生长因子水平下降更突出，由此认为沙利度胺治疗原发性骨髓纤维化的机制可能通过降低血清血管内皮生长因子水平来抑制血管新生而起到治疗作用。

但 Grossi 等发现，THAL 治疗 MMM 的反应和几种血管生成相关的细胞因

子（VEGF 及其受体或 TGF-B）水平之间无相关，THAL 作用于血管生成无关的机制。后者包括抑制 TNF-α 产生及改变黏附分子表达等。

（2）抗炎与免疫调节　Mesa 等指出 THAL 具有抗炎症作用和免疫调节作用促进造血，改善 MMM 患者的贫血和血小板减少。在 MMM 它抑制 TNF-α 和 IL-12 的产生和对 T 细胞的增殖具有复合刺激作用。诱导 Th2 细胞因子（IL-4 和 IL-5），但非 Thl 细胞因子（γ-干扰素）的产生。IL-4 协同干细胞因子和其他细胞因子增强有效造血。干扰素 γ 和 TNF-α 两者促使祖细胞死亡而起着相反的作用。为此，THAL 诱导的 T 细胞亚群表型转变有助于临床奏效。尤其是在 MMM 患者观察到的淋巴细胞亚群量的改变和细胞毒 T 细胞（CD3/CD56）增加。

2. 对血液系统肿瘤的作用机制

沙利度胺最初因其镇静作用用于临床，1961 年又因其致畸作用而被禁用。但近 10 余年来的研究表明，沙利度胺具有更广泛的药理作用。目前研究沙利度胺对血液系统肿瘤的作用机制可能表现在多个方面。

（1）抑制肿瘤血管新生和血管内皮生长因子及基础成纤维细胞生长因子 -2 的活性。

（2）有证据表明体内 TNF-α 浓度的升高与某些恶性肿瘤密切相关，而沙利度胺能加速降解 TNF-α mRNA 从而抑制 TNF-α 的合成而减少 IL-6 的产生，起到抑制这些肿瘤生长的作用。

（3）通过非自由基介导的 DNA 氧化损伤直接抑制或杀伤瘤细胞。

（4）通过下调表皮及内皮细胞表面的黏附分子及减少血液循环中的辅助 T 细胞的同时升高血液循环中的抑制性 T 细胞，调节细胞表面的整合素受体，抑制整合素的合成分泌进而起到抗肿瘤的作用。

（5）对骨髓瘤细胞，它可抑制促骨髓瘤细胞生长因子的分泌或降低其生物活性，还可诱导 THL 细胞反应并产生 IFN-γ 和 IL-2 而杀伤肿瘤细胞。

（二）药动学

本药口服易吸收，缓释片的达峰时间为 2.9~5.7 小时；咀嚼片为 2~6 小时。总蛋白结合率高，分布容积为 120L。

本药可能经肝脏代谢，清除半衰期为5~7小时。肾脏清除率为1.15mL/min，小于给药剂量的0.7%以原形排出。

（三）注意事项

1. 对本药过敏者禁忌。

2. 本药有强致畸作用，美国药品食品管理局（FDA）对本药的妊娠安全性分级为X级，孕妇禁用。

（四）不良反应

1. 国内报道

（1）多见口干、恶心、腹痛、头昏、嗜睡、面部水肿等。也可见口苦、呕吐、便秘、食欲缺乏、四肢水肿、闭经、性欲减退、中毒性神经炎、心率减慢和皮疹等。严重者需停药并给予对症治疗。

（2）偶见白细胞和血小板减少。

2. 国外报道

（1）心血管系统　出现低血压、深静脉血栓形成、肺栓塞和脉管炎。

（2）神经系统　可出现嗜睡、头痛、疲倦、镇静和癫痫发作。亦有偏执狂反应、情绪改变、幻觉和行为怪异。

（3）血液系统　引起白细胞减少和血小板减少性紫癜。

（4）内分泌/代谢　引起发热、体重增加。

（5）泌尿生殖系统　可能会出现闭经、月经过多和性功能障碍。

（6）胃肠道　出现便秘、口腔病损（口腔黏膜苔藓样改变）、恶心、呕吐和口干。

（7）肝脏　有出现肝功能衰竭和肝炎的报道。

（8）皮肤　皮肤干燥、脱发、瘙痒、囊疱疹、Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮松解症和表皮剥脱性皮炎等。

（五）药物相互作用

与地塞米松合用，发生中毒性表皮坏死松解症的危险性增加。

（六）在骨髓纤维化中的临床应用

研究者发现98%的骨髓纤维化患者存在血管生成进行性增加，并造成病情

加重。近年来对血管生成及细胞因子抑制剂“沙利度胺”治疗骨髓纤维化的研究取得了较大进展，其作用机制在于沙利度胺既有抑制血管生成作用，同时又具有抑制 TNF-α 合成的作用。

Giovanni 等以 100mg/d 的剂量起步逐渐加量至 800mg/d，对 62 例有症状的骨髓纤维化患者进行治疗，49 例（49%）能坚持服药 4 个周以上。46. 7% 的患者血红蛋白上升（输血减少或脱离输血），38% 的患者血小板中至重度降低，治疗后血小板上升，然而也有 20. 4% 的患者病情加重，18% 的患者出现伴白细胞及血小板增加的骨髓增殖，66% 的患者因不能耐受药物副反应而在完成服药 6 个月前退出治疗。

王旭庚等观察小剂量沙利度胺治疗 37 例原发性骨髓纤维化的骨髓形态学改变，发现随着临床症状的改善骨髓形态也随之发生改变，首先增多的巨核细胞数和异常巨核细胞数减少，由聚集成堆到散在分布，最后部分患者骨髓纤维组织减少或散在分布。其中 30 例患者在治疗 6 个月后至 1 年内复查骨髓活检。骨髓形态主要改变以巨核细胞数和异常巨核细胞（多圆核巨核细胞和微巨核细胞）数减少为主，治疗前后巨核细胞数分别为 37、21 个。异常巨核细胞数分别为 13、7 个，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。19 例患者治疗 1-2 年后继复查骨髓活检，发现成纤维细胞及纤维组织有所减少。

Mesa 等为提高疗效及减轻毒性反应，以低剂量沙利度胺（50mg/d）联合泼尼松 [0. 5mg/（kg·d），3 个月后逐渐减量] 治疗 21 例有症状，血红蛋白＜100g/L，或脾大的骨髓纤维化患者，20 例（95%）能完成 3 个月以上的治疗，13 例（62%）贫血症状有改善，10 例治疗前依赖输血者，7 例血红蛋白水平提高，4 例脱离输血。治疗前 8 例血小板减少（＜ 100×109/L）者 6 例（75%）血小板水平有 50% 以上的提高，4 例脾大患者脾脏体积均缩小 50% 以上。停用泼尼松后，多数患者仍能维持疗效。反应停的副作用主要有：便秘（38%）、白细胞增加（38%）、轻微的神经精神症状（29%）、轻微嗜睡（29%）。从中得出，用小剂量反应停、泼尼松联合治疗骨髓纤维化，耐受性好，副反应小而短暂，疗效较通常剂量明显提高，但对血管生成及非肝脾髓外造血（EMH）无治疗作用，甚至有疗效的患者在遗传学上不能改变异常染色体核型，或不能减轻骨髓网状纤维化

的程度，不能改善骨髓硬化。

国内李永辉等在羟基脲、干扰素及罗盖全的传统治疗基础上，运用小剂量沙利度胺观察了12例原发性骨髓纤维化及8例继发性骨髓纤维化，其中10例患者（PMF）脾脏较治疗前缩小，分别由治疗前的2~20cm（平均11.9cm）缩小至治疗后的0~15cm（平均8.1cm），平均缩小3.8cm。6例SMF患者脾脏肿大分别由治疗前6~36cm（平均15cm）缩小至治疗后的4~32cm（平均11.8cm），平均缩小3.2cm；6例伴高白细胞PM患者治疗后其外周血白细胞值较治疗前回降，其中4例降至正常范围，另2例白细胞值分别由治疗前的55×10^9/L、16×10^9/L降至治疗后的17×10^9/L及11×10^9/L。4例伴高白细胞SMF患者治疗后其外周血白细胞值亦较治疗前回降，且其外周血白细胞值均降至正常；4例伴白细胞减低PMF患者，其中2例外周血白细胞值治疗前后无明显变化，2例治疗后其外周血白细胞值升至正常；而1例治疗前外周血白细胞值在正常范围的PMF患者，其治疗前后外周血白细胞值变化不大；6例PMF患者治疗后其血红蛋白较治疗前高，其中有3例为治疗前需定期输血支持的患者，经治疗后已不依赖输血支持，另5例PMF患者治疗前后血红蛋白值变化不大；5例PMF患者治疗后血小板较治疗前升高，其中1例为治疗前需定期输注单采血小板支持者，治疗后不再需单采血小板支持，1例为治疗前血小板值在正常范围者（治疗后血小板由174×10^9/L升至278×10^9/L），另1例患者经治疗血小板已升至正常范围。另7例PMF患者治疗前后其血小板值变化不大；8例SMF患者其血色素及血小板值治疗前后变化不大；2例治疗前伴肝脏肿大患者治疗后1例PMF肝脏缩至肋下未触及，另1例SMF治疗前后肝脏肿大变化不明显。20例患者中6例出现头晕、嗜睡，1例双下肢水肿，对症处理后得以缓解，2例大便干燥、视物模糊，经对症处理好转。

曹星梅等应用沙利度胺联合小剂量泼尼松10~20mg/d治疗8例骨髓纤维化，沙利度胺50mg/d，无不良反应逐渐加理，每周加50~100mg，直到总量为200~400mg/d患者最大耐受量维持。结果4例临床血液学完全缓解，4例贫血症状得到改善。在5例需长期输血的患者中，4例贫血情况得到缓解不再需要输血。3例血小板减少患者中，2例血小板计数增加了50以上。8例脾大者均有缩小，5例缩小50%以上。毒副作用小。

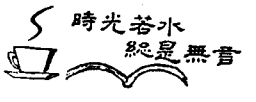
赖洵等应用沙利度胺剂联合 EPO 治疗 13 例 PMF 患者，沙利度胺 150~250mg/d.2~3 次 /d。EPO 6000U/ 次皮下注射，3 次 / 周，治疗 3 个月以上，血红蛋白上升最为明显，8/11 例血红蛋白低的患者治疗后不需输血的情况下血红蛋白上升至 80g/L 以上，平均上升 3. 4g/L，有效率 72. 7%。8 例血小板 $< 30 \times 10^9$/L 的患者有 4 例（4/8）升至 60×10^9/L 以上，有效率 50%。7 例白细胞 < 3. 0 的患者中有 2 例（2/7）升至 4.0×10^9/L 以上，有效率 28. 6%。治疗后 Hb 及 PLT 较治疗前明显升高差异有统计学意义，WBC 也较治疗前升高但差异无统计学意义。

三、雷利度胺

雷利度胺（Lenalidomide，Revlimid，CC-5013）是 THAL 的衍生物，第二代具有免疫调节作用和抗血管生成作用的药物，比其母体药物 THAL 作用更强，而不良反应减轻。雷利度胺的抗肿瘤作用主要：①调节细胞间的黏附作用，抑制血管内皮生长因子（EGFD）分泌而抑制肿瘤的血管新生；②直接抑制肿瘤细胞的增生及诱导骨髓瘤细胞的凋亡；③在免疫调节上，激活 T 细胞受体而诱导 T 细胞增殖，上调 IL-10 的产生，改变许多细胞介质的生成来影响免疫系统，达到提高免疫活性、抑制炎性介质的效果；④下调骨髓瘤患者骨髓微血管密度（MVD）起到直接抑制血管新生的作用。Mayo Clinic 已在临床试用该药于 PMF 患者的治疗，每日口服 10mg，3~6 个月。随访期 18 个月，7 例（26%）贫血改善，其中 4 例显效，包括 2 例主要细胞遗传学异常缓解，骨髓纤维化减轻，Hb 趋于正常。大多数治疗的患者血清 LDH 显著减低或正常。脾大（26%）和体质性症状（67%）改善。3~4 级不良反应包括疲劳 12%、中性粒细胞减少 24%、血小板减少 8%、贫血 8%、皮疹 8% 及呼吸困难低氧 8 例。

四、泊马度胺

泊马度胺（pomalidumide）为免疫调节剂。在 II 期临床试验中发现泊马度胺改善贫血非常有效。但在 III 期临床试验（RESUME）中，与目前“最有效的治疗方案”如雄激素、干扰素、促红细胞生成素等及安慰剂相比，尽管在改善血小板减少方面有一定疗效，但没有显著改善输血依赖。



五、甲磺酸伊马替尼

甲磺酸伊马替尼（imatinib mesylate，STI571，格列卫），化学名称为 4-[（4-甲基 -1- 哌嗪）甲基]-N-[4- 甲基 -3-[[4-（3- 吡啶）-2- 嘧啶] 氨基] 苯基]- 苯胺甲磺酸盐，分子式为 C29H31N7O-CH4SO3。Beham-Schmid 等应用格列卫治疗慢性粒细胞白血病（CML）过程中意外发现，可明显改善病人的骨髓纤维化，从而拉开了格列卫治疗骨髓纤维化的临床研究的序幕。

（一）药理毒理

甲磺酸伊马替尼在体内外均可在细胞水平上抑制 BCR/ABL 酪氨酸激酶，能选择性抑制 BCR/ABL 阳性细胞系细胞、Ph 染色体阳性的慢性粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病病人的新鲜细胞的增殖和诱导其凋亡。此外，甲磺酸伊马替尼还可抑制血小板衍化生长因子（PDGF）受体、干细胞因子（SCF），c-Kit 受体的酪氨酸激酶，从而抑制由 PDGF 和干细胞因子介导的细胞行为。

试验还证明除 P210BCR/ABL 外，它也能抑制 P185BCL-ABL、V-ABL、C-ABL，以及 PDGF，干细胞因子（c-Kit）受体的酪氨酸激酶的活性。初步观察显示，有可能为 CML 以外的其他酪氨酸激酶相关疾病带来新的治疗前景。

临床前和临床数据提示，有些病人可通过不同的机制产生耐药性。

抗纤维化机制的研究中，STI-571 为口服的 2- 苯氨基嘧啶，可以抑制 BCR/ABL 基因及相关酪氨酸转移酶而治疗慢性粒细胞白血病，在体外可以抑制干细胞受体（C-Kit）及 PDGF 的活性，而 c-Kit 及 PDGF 被认为是骨髓纤维化的病因之一。因此，人们猜想用伊马替尼治疗骨髓纤维化可能有效。近年来国内外研究表明，骨髓纤维化的发生在分子遗传学方面与 JAK2V617F 突变相关，该突变基因编码一种胞内酪氨酸蛋白激酶，而伊马替尼正是酪氨酸激酶抑制剂，故其抗纤维化机制是否涉及 JAK2V617F 突变需进一步深入研究。

（二）药代动力学

本品药代动力学是单剂量口服及达稳态后评价的，剂量范围在 25～1000mg 甲磺酸伊马替尼并达稳态后测定。甲磺酸伊马替尼本品剂量在 25～1000mg 范围内，其平均曲线下面积（AUC）的增加与剂量间存在比例性关系。重复给药的

药物累积量可达稳态时的在1.5~2.5倍。成人人群药代动力学研究表明，性别对药代动力学无影响，体重的影响也可略而不计。

1.吸收　胶囊剂的平均绝对生物利用度为98%，口服一次甲磺酸伊马替尼本品后血浆AUC的变异系数波动在40%~60%之间。与空腹时比较，高脂饮食后本药吸收率减少甚微（Cmax少11%，tmax延长），AUC略减少（7.4%）。

2.分布　约95%与血浆蛋白结合，绝大多数是与白蛋白结合，少部分与α-酸性糖蛋白结合，只有极少部分与脂蛋白结合。整个机体内的总体分布浓度较高，分布容量为4.9l/kg体重，但红细胞内分布比率较低。体内组织中有关药物分布情况仅来源于临床前的资料。肾上腺和性腺中摄取水平高，中枢神经系统中摄取水平低。

3.代谢　人体内主要循环代谢产物是N-去甲基哌嗪衍生物，在体外其药效与原药相似。该代谢物的血浆AUC是原药甲磺酸伊马替尼AUC的16%。甲磺酸伊马替尼是CYP3A4的底物，又是CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9和CYP2C19的抑制剂，因此，可影响同时给予药物的代谢（见药物相互作用）。

4.排泄　甲磺酸伊马替尼的清除半衰期为18小时，其活性代谢产物半衰期为40小时，7天内约可排泄所给药物剂量的81%，其中从大便中排泄68%，尿中排泄13%。约25%为原药（尿中5%，大便中20%），其余为代谢产物，大便和尿中活性代谢产物和原药的比例相似。

5.特殊临床情况药代动力学　给予同样的剂量（400mg/d），GIST患者其稳态时的药物暴露量是CML患者的1.5倍。依据初步的GIST病人的人群药代动力学研究，伊马替尼的药代动力学有3项指标的变化（白蛋白、WBC和胆红素）在统计学上有显著性影响。低白蛋白水平及较高的WBC水平降低清除（CL/f）。但是这些影响并不足以断定剂量需要调整。

（三）不良反应

1.常见不良反应

多数患者在服用甲磺酸伊马替尼期间会出现一些不良反应，但绝大多数属轻到中度。最常见有轻度恶心（50%~60%），呕吐，腹泻、腹痛、乏力、肌痛及肌痉挛肌痛、肌痉挛及红斑。所有研究中均报告有水肿和水潴留，发生率分别为

47%~59% 和 7%~13%，其中严重者分别为 1%~3% 和 1%~2%。大多数患者的水肿表现为眶周和下肢水肿。也有报告为胸腔积液、腹腔积液、肺水肿和体重迅速增加。此时通常暂停药这些事件通常可采用暂停使用伊马替尼，用利尿剂或给予某些支持治疗而缓解。个别患者情况严重，甚至威胁生命。其发生率与剂量有一定关系，多见于每天≥ 600mg 时。

2. 文献报道治疗骨髓纤维化时出现的不良反应

在 Teferi 和 Hasselbalch 等的研究中有 26% 出现中性粒细胞减少，48% 患者血小板计数上升＞ 50%。然而，治疗前血小板＜ 100×10^9/L 的患者中，没有一例发生血小板增多。此外，还有肌肉骨骼疼痛（10 例）、外周或眼眶水肿（8 例）、腹泻（1 例）、高胆红素血症（1 例）、皮疹（1 例）、因血小板升高致微循环障碍（短暂的头晕和视力缺陷）（1 例）、急性硬膜下出血（1 例）。

（四）禁忌

对本药活性物质或任何赋形剂成分过敏者禁用。

（五）注意事项

大约有 1%~2% 服用本品的患者发生严重水潴留（胸腔积液、水肿、肺水肿和腹腔积液），因此建议定期监测体重，应仔细评价体重的增加，必要时采取适当的支持治疗。特别是儿童患者，水潴留可能不出现可以识别的水肿。

水潴留可以加重或导致心衰，目前尚无严重心衰者（按照纽约心脏学会分类法的Ⅲ ~ Ⅳ级）临床应用本品的经验。对这些患者用本药要谨慎，青光眼的患者也应慎用（见不良反应）。。

在 GIST 临床试验中，报告有 8 例病人（5. 4%）出现胃肠道出血和 4 例病人（2. 7%）出现肿瘤内出血。根据肿瘤的部位不同，肿瘤内出血可能发生在腹腔内，也可能发生在肝内。这类病人的肿瘤内出血也有可能表现为胃肠道出血，因此，在治疗开始阶段应监测病人的胃肠道症状。

同时服用本品和 CYP3A4 诱导剂（见相互作用）可显著降低伊马替尼的总暴露量，因此增加潜在治疗失败的危险。因此应避免本品与 CYP3A4 诱导剂合用。肝功能衰竭患者本品的暴露量可能会增加，有肝功损害者慎用本药。

临床前研究表明，甲磺酸伊马替尼不易通过血脑屏障。尚未在人体进行过

研究。

本品治疗第一个月宜每周查 1 次全血象，第二个月每两周查 1 次，以后则视需要而定（如每 2~3 个月查 1 次）。若发生严重中性粒细胞或血小板减少，应调整剂量（见用法用量）。

开始治疗前应检查肝功能（包括转氨酶、胆红素和碱性磷酸酶），随后每月查 1 次或根据临床情况决定，必要时宜调整剂量（见用用量法）。

（六）孕妇及哺乳期妇女用药

1. 妊娠　动物研究表明本药对生殖系统有毒性作用，但目前尚缺乏孕妇使用的资料，对胎儿可能的毒性目前不详。除非使用后可能的好处大于对胎儿 / 婴儿的危害，否则妊娠期间不宜应用。如妊娠期间服用甲磺酸伊马替尼，必须告诉其对胎儿可能的危害。生育期妇女在服用甲磺酸伊马替尼期间应劝其同时进行有效的避孕。

2. 哺乳　在动物实验中，甲磺酸伊马替尼及其代谢产物大量从乳汁中排出，但未进行过人体研究，用甲磺酸伊马替尼的妇女不应哺乳。

（七）儿童用药

个别样本中，儿童血浆浓度可升高 1. 5~2 倍，这一数据尚不足以作为推荐儿童药物剂量的依据。

（八）老年患者用药

已知肌酐清除率可随年龄老化而降低，而年龄对甲磺酸伊马替尼的药代动力学无明显影响。

（九）在骨髓纤维化的临床应用

1. 奥地利格拉茨市 Karl-Franzens 大学病理学研究所 Beham-Schmid 等在慢性粒细胞白血病（CML）治疗过程中意外发现，Novartis 公司的重磅炸弹酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼可明显改善病人的骨髓纤维化。该研究共纳入 23 例 CML 病人，在伊马替尼治疗前、治疗开始后 6 周和 3 个月取骨髓活检标本进行检查测定。结果显示，在伊马替尼治疗期间，病人骨髓红细胞生成正常，粒细胞生成明显减少，巨核细胞数减少，并再次出现正常大小的巨核细胞。此外，原来有骨髓纤维化的病人，治疗后骨髓纤维化明显好转（$P < 0.01$）。该发现提示，

伊马替尼有可能成为治疗骨髓纤维化疾病的一种新方法。

2.Takahari 等用甲磺酸伊马替尼治疗 CML 时亦发现，它可以逆转骨髓纤维化。增多的骨髓巨核细胞产生大量 TGF-β。TGF-β 能促进成纤维细胞的分裂、增殖、提高编码 FN、胶原蛋白 - Ⅰ、Ⅲ 和Ⅳ基因的表达，因而能够促使骨髓细胞外基质蛋白的合成；也能抑制类胶原酶的合成，减少细胞外基质成分的降解；还能刺激蛋白酶抑制剂的合成。这些使骨髓细胞外基质成分大量沉积。因此，TGF-β 可能是导致骨髓纤维化的原因。甲磺酸伊马替尼减少了巨核细胞数量，从而逆转了骨髓纤维化。

3.Cortes 等应用甲磺酸伊马替尼 400mg/d 治疗了 18 例 MF 患者。14 例患者治疗前有脾大。治疗后 10 例（71%）的脾平均缩小 46%。4 例（29%）脾大完全消退。18 例中的 13 例有临床或血液学客观改善。红细胞系、血小板和中性粒细胞数有提高 。另外，有 3 例患者白细胞在治疗前＞ 10×10^9/L 治疗后，白细胞有显著减少（≥ 25%）。研究表明，此药治疗骨髓纤维化有一定疗效。能使增大的脾缩小，脾中度大的患者尤为明显。一些患者有造血功能改善。其抗纤维化作用被认为与抑制 PDGF-R 等活性有关。早期患者，外周血 $CD34^+$ 细胞数相对很低，因此可能受益于单用此药治疗。但单独用甲磺酸伊马替尼治疗 PMF 往往出现一些副作用。部分是由于它增加了骨髓增殖（白细胞和血小板增高）。合用羟基脲或干扰素后，能充分控制这些副作用，较安全。且能良好耐受，并减少了疾病的活性。因而，早期用甲磺酸伊马替尼和（或）联合使用其他药物（如沙利度胺）治疗 MF，可能会更有效，有待于临床进一步证实。

4. Hasselbalch 等研究的患者中，8 例 PMF，3 例红细胞增多症继发骨髓纤维化（SMF）。平均治疗了 2 个月（0. 5~12 月）。9 例用此药患者都出现了白细胞和血小板增多。随后，其中 6 例联合羟基脲治疗，1 例联合干扰素治疗。这种联合治疗使白细胞和血小板迅速下降，减少了疾病的活性。并且可以耐受已知的 IFN 副作用。1 例 PMF 早期患者，单独用甲磺酸伊马替尼治疗了 12 个月，除轻度周期性眶骨膜水肿外没有其他副作用。他的脾脏只有轻微的增大。从临床和生化数据判断，患者在疾病早期时 $CD34^+$ 细胞数不显著提高。甲磺酸伊马替尼有抑制祖细胞生长的作用。然而，中晚期 PMF 患者循环中 $CD34^+$ 细胞都显著增加。$CD34^+$ 细胞使多种生长因子酪氨酸激酶受体没有充分地与伊马替尼作用，所以这

些细胞的增殖可能逃脱了此药的抑制作用。这表明，$CD34^+$ 细胞数和此药的治疗效果呈反相关。

六、依维莫司

依维莫司是 mTOR 抑制剂，在 30 例患者的 I /II 期临床研究中，分别有 69% 和 80% 的受试者全身症状和皮肤瘙痒完全缓解。若使用欧洲 MF 工作组的疗效判定标准，总有效率为 60%（ 8 例主要缓解，7 例部分缓解，3 例微小缓解 ）；若使用 IWGMRT 标准，总有效率 23%（ 1 例部分缓解，6 例临床症状改善 ）。

七、帕比司他

帕比司他为泛脱乙酰酶抑制剂，使用该抑制剂治疗 16 个月后有 1 例患者获得了接近完全缓解。

八、erismodegib

相关研究显示血液系统恶性肿瘤存在刺猬信号（ hedgehog signaling ）通路异常。在 MF 的小鼠模型中发现刺猬信号及 TGF-β1、mTOR 和 p53 异常。最近报道在小鼠模型中联合使用 JAK2 和 Hedgehog 抑制剂可以提高疗效。erismodegib（ LDE225 ）和 ruxolitinib 联合治疗 PMF 的临床试验正在进行中。

九、赖氨酰氧化酶相关制剂

赖氨酰氧化酶（ lysyl oxidase，LOX ）和赖氨酰氧化酶类似物（ lysyl oxidase-like，LOXL ）能催化胶原蛋白和弹性蛋白的交联，在 PMF 患者中异常表达。研究发现在啮齿动物肿瘤模型中使用针对 LOXL2 的 AB-0023 单克隆抗体有治疗作用。simtuzumab（ GS-6624 ）是人源化的 AB-0023，在肝脏疾病患者中安全性及耐受性较好，目前正进行肺和肝纤维化 II 期试验。

十、伊美司他

伊美司他（ imetelstat，GRN163L ）是一种端粒酶抑制剂。在 MF 患者中发现端粒酶活性增高。接受 imetelstat 治疗的 22 例 MF 患者中 9 例有效，4 例患者

MF 逆转、巨核细胞形态学异常被纠正。但是发生了严重的骨髓抑制，期待更多数据支持。

第六节 既往应用的其他抗纤维化药物

抗纤维化药物推测有抑制骨髓巨核细胞增生或干扰胶原代谢的作用，通过不同环节抑制胶原合成，或促进胶原分解。抗纤维化药物目前正在临床试验之中，由于均需长期服用，难有随机对照的疗效结果，故是否确实有效，尚有争论。

一、1，25- 双羟维生素 D_3

（一）药理作用

1984 年 Mecarthy 研究发现，1，25- 双羟维生素 D_3（钙三醇、骨化三醇）有抑制骨髓纤维组织形成，增加胶原纤维降解作用，进一步研究表明，其抑制骨髓纤维组织形成的机理在于抑制 CFU-Meg 增殖，减少胶原合成；同时促进 CFU-GM 增殖，使单核、巨噬细胞产生更多的胶原酶，降解胶原及减少其沉积，有促进纤维组织逆转的可能。部分患者于服药一阶段后血红蛋白、血小板数增高，脾区不适减轻。有报告个别的急性骨髓纤维化患者的骨髓中纤维化病变见轻。

（二）用法与用量

使用剂量为 0.5~2μg/d，分次口服。

（三）不良反应

为伴发高钙血症。

（四）注意事项

本药会引起血钙浓度过高，故在患者的服药期间应多随访血钙、血磷浓度，如出现血钙过高则应根据具体情况暂停服本药或减量。

二、青霉胺

（一）药理作用

青霉胺（penicillamine）为作用较强的铅、汞、铜等金属离子的络合剂，原

来主要用于肝豆状核变性病。后发现青霉胺具有明显的免疫抑制作用，已广泛试用于类风湿性关节炎、硬皮病等自身免疫性疾病。实验与临床研究表明，青霉胺能抑制 IgG、IgM 的产生，也可使血清中抗原抗体复合物减少；可使类风湿因子减少，这可能是青霉胺的巯基能使属于巨球蛋白的类风湿因子的二硫链断裂而分解，从而降低血清类风湿因子的水平；青霉胺有抗炎作用，主要表现为能稳定溶酶体膜，抑制溶酶体酶的释放；青霉胺尚能干扰向胶原（tropocollagen）交叉联结成不溶性胶原组织，且能阻止可溶性胶原的成熟，故可用于结缔组织增生性疾病。青霉胺是一种单胺氧化酶抑制剂，而胶原生成过程中需赖氨酸单胺氧化酶，故其具抑制胶原合成的作用。

（二）药代动力学

1. 常见的有厌食、恶心、呕吐、溃疡病活动、口腔炎和溃疡。20% 服药者有味觉异常。

2. 过敏反应有皮肤瘙痒、荨麻疹、发热、关节疼痛和淋巴结肿大。其他皮肤反应包括狼疮样红斑和天疱样皮损。

3. 本品抑制原胶原交叉连接，使皮肤变脆和出血，并影响创口愈合。

4. 少数服药者发生白细胞减少，其他造血系统损害有粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血、嗜酸粒细胞增多、溶血性贫血和血小板减少性紫癜。

5.6%~20% 服药者出现蛋白尿、有时有血尿和免疫复合物膜型肾小球肾炎所致的肾病综合征。

6. 个别出现秃发、胆汁潴留、Goodpasture 综合征、重症肌无力和耳鸣，实验室检查有 lgA 降低。 药物不良反应大多在停药后自动缓解和消失。过敏反应用肾上腺皮质激素和抗组胺药物治疗有效。味觉异常，除 Wilson 病患者外，可用 4% 硫酸铜溶液 5~10 滴，加入果汁中口服，每日 2 次，有助于味觉恢复。

（三）用法与用量

口服：抗纤维化治疗剂量为 0. 3~0. 6g/d，分次口服。用于自身免疫性疾病，每日 0. 5~1. 5g，分 3~4 次服。

（四）不良反应

1. 偶可头痛、咽痛、乏力、味觉减退、恶心、腹痛、腹泻等反应。还可有发

热、皮疹、白细胞减少、血小板减少、蛋白尿、肌无力等。

2. 长期服用可引起视神经炎（由于抗吡哆醛所致，可用维生素 B_6 治疗）。

3. 对肾脏有刺激，可出现蛋白及肾病综合征，故用药时，应经常检查尿蛋白。肾脏病人忌用。

4. 用药前应做青霉素皮试。

5. 偶见有氨基转移酶升高。妊娠妇女大量用药后可引起婴儿发育异常。

（五）禁忌证

1. 肾功能不全、孕妇及对青霉素类药过敏的患者禁用。

2. 粒细胞缺乏症，再生障碍性贫血患者禁用。

（六）注意事项

1. 青霉素过敏患者，对本品可能有过敏反应。

2. 白细胞计数和分类、血红蛋白、血小板和尿常规等检查应在服药初 6 个月内每 2 周检查 1 次，以后每月 1 次。

3. 肝功能检查应每 6 个月 1 次，以便早期发现中毒性肝病和胆汁潴留。

4.Wilson 病患者初次应用本品时应在服药当天留 24 小时尿测尿酮，以后每 3 个月如法测定 1 次。

5. 本品应每日连续服用，即使暂时停药数日，再次用药时亦可能发生过敏反应，因此又要从小剂量开始。长期服用本品应加用维生素 B_6 每日 25mg，以补偿所需要的增加量。

6. 手术患者在创口未愈合时，每日剂量限制在 250mg 。

7. 出现不良反应要减少剂量或停药。

8. 有造血系统和肾功能损害应视为严重不良反应，必须停药。

9. Wilson 病服本品 1~3 个月才见效。类风湿关节炎服本品 2~3 个月奏效，若治疗 3~4 个月无效时，则应停服本品，改用其他药物治疗。

（七）孕妇及哺乳期妇女用药

本品可影响胚胎发育。动物实验发现有骨骼畸形和腭裂等。患有类风湿关节炎和胱氨酸尿的孕妇，在妊娠期服用本品曾报道其出生婴儿有发育缺陷，因此，孕妇应忌服。若必须服用，则每日剂量不超过 1g 。预计孕妇需作剖宫产者，应在妊娠末 6 周起，到产后伤口愈合前剂量每日限在 250mg 。

（八）老年患者用药

65 岁以上老人服用容易有造血系统毒性反应。

（九）药物相互作用

本品可加重抗疟药、金制剂、免疫抑制剂、保泰松对造血系统和肾脏的不良反应。口服铁剂患者，本品宜在服铁剂前 2 小时口服，以免减弱本品疗效。

三、秋水仙碱

（一）药理作用

秋水仙碱（colchicine，COLC），化学名为（S）-N（5，6，7，9- 四氧 -1，2，3，10- 四氧基 -9- 氧苯并［α］- 庚搭烯 -7- 基）乙酰胺，是从百合科秋水仙属植物秋水仙（colchicum autumalel）球茎和种子中提得，亦可从百合科嘉兰、滇产山慈菇及漳州产的中国水中提取，是一种生物碱。本品是典型的有丝分裂停止于中期，细胞核结构不正常和畸形，最终导致细胞死亡。分裂旺盛的细胞最先受到影响，高浓度可完全使细胞分裂停止于中期，COLC 是作用于 M 期的细胞周期特异性药物。通过破坏细胞微小管，减少胶原前体的分泌，同时也增加胶原酶合成，加速胶原降解。它可抑制粒细胞浸润，和中性粒细胞微管蛋白的亚单位结合而改变细胞膜功能，包括抑制中性白细胞的趋化、黏附和吞噬作用。抑制磷脂酶 A2，减少单核细胞和中性白细胞释放前列腺素和白三烯；抑制局部细胞产生 白介素 -6 等，抑制乳胶的生成，从而达到控制关节局部的疼痛、肿胀及炎症反应。对急性痛风性关节炎有特异性作用，用药后数小时内关节的红、肿、痛、热症状即行消失，对一般疼痛、炎症及慢性痛风均无效，也不影响尿酸的排泄和其在血中的浓度。

（二）药代动力学

本品口服后很快由胃肠道吸收，1~2h 血药浓度达峰值，在细胞内的分布比细胞外多，进入白细胞内的药物比血清中浓度高 10 倍，并以此水平维持 24h 以后再慢慢下降。本品第 1 次经过肝脏时，大部分被代谢为去乙酰衍生物。本品大部分由胆汁排出，20%~30% 以原形由尿排出。

（三）用法用量

剂量为每日 1mg，1 次服用。

（四）不良反应

与剂量大小有明显相关性，口服较静脉注射安全性高。

1. 骨髓抑制　与个体差异有关，血白细胞和血小板减少，贫血。

2. 胃肠道反应　较为普遍，表现为食欲不振、恶心、呕吐、腹胀、便秘，重者直肠麻痹，发生率可达 80%，严重者可造成脱水及电解质紊乱等表现。长期服用者可出现严重的出血性胃肠炎或吸收不良综合征。

3. 抑制呼吸中枢、血管运动中枢　可抑制呼吸中枢，增加对中枢抑制药的敏感性，增加对拟交感神经药物的反应，使血管收缩；可通过对血管运动中枢的兴奋而引起高血压。

4. 肌肉、周围神经病变　有近端肌无力和（或）血清肌酸磷酸激酶增高。在肌细胞受损同时可出现周围神经轴突性多神经病变（周围神经炎），表现为麻木、刺痛和无力。肌神经病变并不多见，往往在预防痛风而长期服用者和有轻度肾功能不全者出现。

5. 休克　表现为少尿、血尿、抽搐及意识障碍。死亡率高，多见于老年人。

6. 致畸　文献报道 2 例 Down 综合征婴儿的父亲均为因家族性地中海热而有长期服用秋水仙碱史者。

7. 其他反应　四肢酸痛、静脉炎，漏出血管外可致局部组织坏死，脱发、皮疹、发热及肝损害等。

（五）禁忌证

1. 骨髓增生低下、肝肾功能不全者禁用。

2. 老年、体弱、心血管病患者慎用。

（六）注意事项

1. 治疗过程中，应定期检查血象，心肝肾功能等，如有异常即停药处理。

2. 用药途径和部位宜及时更换，如动脉与静脉交替应用，可减少静脉炎的发生。

3. 与嘧啶苯芥合用，有助于手术综合治疗乳腺癌，可提高疗效，减少术后复发及转移。

4. 胃肠道反应常是严重中毒的前驱症状，因此一旦现此症状时应立即停药，

如继续用药，会引起剧毒反应。

5. 另女性患者在服药期间及停药以后数周内不得妊娠。孕妇及哺乳期妇女用药本品可致畸胎，孕妇及哺乳期妇女禁用。

（七）老年患者用药

对老年人应减少剂量。因为本品的中毒量常与其体内蓄积剂量有关，当肾排泄功能下降时容易造成积蓄中毒。本品又需经肠肝循环解毒，肝功能不良时解毒能力下降，亦易促使毒性加重。

（八）药物相互作用

1. 本品可导致可逆性的维生素 B_{12} 吸收不良。

2. 本品可使中枢神经系统抑制药增效，拟交感神经药的反应性加强。药物过量本品是细胞有丝分裂毒素，毒性大，一旦过量缺乏解救措施，须格外注意药物过量。

四、人 TNF 受体 p75–Fc 蛋白

Dvid 等报道肿瘤坏死因子（TNF）可以直接抑制造血，刺激成纤维细胞增生，在骨髓纤维化的发病中起一定作用。人肿瘤坏死因子受体 - 抗体融合蛋白 [商品名：益赛普（Etanercept，ETA）]，是人 II 型肿瘤坏死因子（TNF）受体 p75 的膜外区与 IgG 的 Fc 段构建的融合蛋白，可特异性地阻断 TNF-α 与其细胞表面受体的相互作用。作者应用 TNF 受体拮抗剂人 TNF 受体 p75-Fc 蛋白（25mg，IH，2 次 / 周）对 22 例伴骨髓纤维化的多发性骨髓瘤患者行 24 周的治疗。20 例完成治疗，12 例（60%）患者盗汗、乏力、无原因发热、消瘦等全身症状改善，4 例（20%）血液学改善（血细胞及脾肿大），无 1 例骨髓纤维化的进步。毒副反应主要为：注射部位反应（20%）、感染（10%）、可逆性全血细胞减少（2%，1 例）。因此，益赛普对改善骨髓纤维化全身症状有效，并可缓解 PMF 患者的全身症状，能改善少数患者的贫血和脾脏肿大，对骨髓纤维化无影响。且因其价格昂贵，有效剂量及治疗时间有待进一步研究。

（一）药理作用

TNF-α 与其同源分子 TNF-β 相等地与 TNF 细胞表面受体结合而介导它们的生理和病理作用。它有两个独特的 TNF 受体即 p55 和 p75，此二型膜结合受体

通过每个分子的细胞外配体结合（ligand binding）部分的蛋白酶剪切而被转化为相应的可溶性 TNF 受体（soluble tumor necrosis factor receptor，sTNFR）。sTNFR 可抵销 TNF 活性。健康人血循环中的 sTNFR 水平为 1~2ng/mL，而类风湿性关节炎患者滑膜液内的 sTNFR 可能要比之高 4~5 倍，可中和过量的 TNF。ET 是由 2 个 p75 受体的细胞外部分与人 IgG1 的 Fc 段融合而成，可结合 2 个 TNF 分子，且由于 Fc 而增加了循环半衰期，故被用以结合炎症部位过量的 TNF。使 TNF 不能与炎症靶细胞的表面受体结合而失活。

（二）用法与用量

25mg 皮下注射，2 次 / 周。

（三）不良反应

患者一般耐受良好。最常见的不良反应为注射部位红斑或红斑加不适，不需治疗，仅 1 例因此退出研究；还有轻度上呼吸道感染的咳嗽、鼻炎、鼻窦炎和咽炎。治疗组和安慰剂组中有 5% 产生抗双链 DNA 抗体，但无狼疮的临床征象。1 例产生抗 ET 抗体。对有隐匿的慢性感染如结核或丙型肝炎患者，所有 TNF 抑制剂均应慎用。吡非尼酮

五、吡非尼酮

吡非尼酮（Pirfenidone，5- 甲基 -1- 苯基 [lH]- 吡啶）为解热镇痛类药，具有抗纤维化及抑制转化生长因子、血小板衍化生长因子、肿瘤坏死因子 -α、结缔组织生长因子和其他细胞因子释放作用，主要应用于肺纤维化的治疗。Mesa 等应用吡非尼酮对 28 例伴骨髓纤维化的多发性骨髓瘤患者进行为期 1 年的治疗，12 例完成治疗，13 例病情进展，3 例因不能耐受此药而退出，只有 1 例患者有贫血及脾肿大改善。全部患者骨髓形态方面均无进步，从而得出结论吡非尼酮对该疾病无效。至目前尚无吡非尼酮对骨髓纤维化的治疗作用，临床较少应用。

六、干扰胶原代谢药物

长春碱、羟脯氨酸衍化物等干扰胶原代谢的药物，也曾被试用于治疗慢性骨髓纤维化患者，以干扰胶原组织的形成，目前临床较少应用。

第六节　JAK 激酶抑制剂联合治疗

原发性骨髓纤维化的治疗通常采用联合治疗方案，张丹凤等带来 2014 年欧洲血液学会年会运用 JAK 激酶抑制剂联合治疗患者受益情况的最新报道，无论传统药物抑或试验药物的联合治疗方案在治疗 MF、改善 MF 患者的预后方面，成为我们努力的目标。

一、帕比司他联合 ruxolitinib

帕比司他联合 ruxolitinib 治疗 MF 有很好的耐受性和有效性，联合用药时即使剂量低于单药治疗时的剂量，也能够缩小脾脏及改善 MF 相关的全身症状。

二、ruxolitinib 联合聚乙二醇干扰素

ruxolitinib 联合聚乙二醇干扰素治疗 MF 获得了快速分子学缓解，耐受性好。

三、JAK 激酶抑制剂联合异基因造血干细胞移植

对有可能实施异基因造血干细胞移植但伴有脾脏明显增大和严重全身症状的 MF 患者，使用 JAK 激酶抑制剂可快速缩小脾脏、改善患者一般情况，以确保移植的实施。目前有两个试验正在进行中，其中法国的 JAK-ALLO 研究结果显示，在异基因造血干细胞移植前使用 ruxolitinib 可能存在不可预测的严重毒副作用：肿瘤溶解综合征（3 例）和心源性休克（3 例）；在其他前瞻性临床试验和临床实践中应慎重考虑这些不良反应。

第七节　治疗脾肿大

一、化学疗法

细胞毒等骨髓抑制性药物可以抑制骨髓造血祖细胞的异常增殖，同时可以抑

制免疫发病机制，从而防止骨髓纤维组织的进一步发展。一般用于脾肿大、骨髓处于增生的阶段、周围血细胞稍多的病例。对有脾脏肿大，白细胞及血小板数增多或正常，而骨髓造血细胞减少尚不显著的患者可给适量羟基脲或白消安，但剂量不宜过大，用药过程要严密观察血象，如血细胞数下降太快则应停药或减量。

1. 羟基脲　剂量为 500~1000mg/d，口服。

白消安　剂量为 2~4mg/d，如：2mg/d，则 1 次口服，4mg/d，则分 2 次口服。

羟基脲或白消安口服 3~4 周后改维持量，每周服 2 或 3 次，每次羟基服 500mg 或白消安 2mg。服化疗药物可使部分患者的脾脏缩小，白细胞、血小板数下降。化学疗法亦适用于脾脏切除后有肝脏显著肿大或血小板数显著升高的患者。密切观察脾肿大、白细胞及血小板的变化，酌情调整剂量。

3. 苯丁酸氮芥联合醋酸泼尼松　苯丁酸氮芥 15mg/d，醋酸泼尼松 30mg/d。3~4 周 1 疗程，可以保持血红蛋白较好的水平和减轻脾肿大。

4. 硫嘌呤　剂量为 200~400mg/d，6~9 周后肝、脾可缩小，血红蛋白增加。

二、脾区放射治疗

骨髓增殖性疾病的放疗开始于 1903 年，有报告以小剂量深度 X 射线脾区照射可使脾脏缩小、脾区疼痛减轻，按不同适应证进行相应的局部放疗可暂时缓解症状，且小剂量放疗对髓外造血引起脊索压迫症、骨膜炎等极为有效。

（一）作用机制

张桂新等认为脾照射治疗的机制是通过对射线敏感的造血组织的直接作用减小脾脏大小，脾区照射可以使循环血中粒巨集落形成单位短期内明显减少，推断脾照射破坏了存在于脾内或经过脾的造血祖细胞，从而也会导致全血细胞减少。

（二）适应证

1. 脾大伴脾周围炎或脾梗死引起剧烈疼痛者。

2. 巨脾伴明显压迫症状者。

3. 骨髓尚保持部分功能，外周血细胞减低不明显。

4. 有脾切除指征，但不适宜外科手术的患者。

5. 因腹膜或胸膜髓样化生引起的腹腔积液或胸腔积液。

6. 严重的局限性骨癌。

7. 髓外纤维造血肿瘤。

8. 曾用其他措施无效或不适用其他措施的患者。

Elliott 等总结以往经验提出脾照射治疗的适应证：

巨脾引起腹部及全身相关症状而存在脾切除手术禁忌证，如不适于麻醉、弥散性血管内凝血、血细胞少或门脉高压或拒绝脾切除的患者。

（三）用法与用量

关于照射的剂量还没有大样本前瞻性的随机对照研究。需根据患者的耐受程度和疗效而定，脾区照射的剂量一般推荐为每次 0. 15～1. 00Gy，每周照射 2 或 3 次，总量亦不大，约为 0. 15～6. 50Gy。

Elliott 等回顾性分析了多个研究组的 50 人次照射治疗，中位照射剂量为 277. 5（30-1365）cGy。照射剂量必须个体化，照射期间要监测血象、疗效、毒副作用，及时调整剂量。脾区照射后，80%～95% 患者脾脏缩小，63%～100% 的患者腹部症状减轻。脾照射治疗的主要副作用为骨髓抑制（血红蛋白＜ 70g/L，白细胞＜ 1.0×10^9/L，或血小板＜ 20×10^9/L。在 Elliott 等回顾性分析的 50 例脾照射患者中，32% 患者出现骨髓抑制，其中 26% 发生长期而严重的骨髓抑制，导致死亡率达 13%。尽管脾区照射治疗有一定疗效，但大部分患者照射后 6 月会再出现照射前的脾相关的症状，可再进行多次脾区照射治疗。在 Elliott 等回顾的 50 例患者中 8 例接受了多次照射（中位次数为 4. 5 次，中位间歇期为 8 个月，中位剂量为 250cGy），其疗效及疗效持续时间均与首次照射无明显差异。而低剂量照射对非肝脾的髓外造血（EMH）效果较好，包括脊柱旁 / 硬膜外的肿块照射 1000cGy 及胸腹膜渗液照射 100～500cGy 等。

（四）缺点

1. 此法的疗效可能较短暂，平均 3. 5～6 个月脾又肿大。

2. 且有使周围血象进一步降低的副作用。

3. 脾区照射后再行脾切除术可增加术后出血的发生率，故有人认为脾区照射疗法可淘汰。

三、脾切除术

骨髓纤维化的脾切除手术缘于20世纪初，近几十年来在降低手术并发症及提高疗效方面有了不少进展。脾脏是PMF髓外造血的最主要的器官，大部分慢性骨髓纤维化患者脾脏显著肿大时，会发生难以耐受的脾区及周围脏器受压迫的不适或疼痛，甚至有时出现反复脾梗死、门静脉高压、脾功能亢进等现象，因而虽脾切除手术可能会出现不少问题，但仍常为临床医师想到作为减轻患者脾区疼痛措施之一。

（一）脾切除术的利弊

脾切除术虽可缓解骨髓纤维化患者一系列症状，但一些严重的弊病及术后并发症在脾切除术中术后仍然存在，对PMF进行脾切除是否可行，至今仍有争论。脾切除治疗PMF既存在益处，又存在弊端，现作以比较。

1. 脾切除手术益处

（1）缓解和巨脾有关的症状。

（2）消除脾功能亢进所致的血细胞减少，以及门脉血容量增加导致的稀释性贫血。

（3）缓解门脉高压症。

2. 脾切除手术弊端

（1）机体失去主要的代偿性髓外造血器官。

（2）与保守治疗相比，未延长生存期。

（3）术后部分患者血小板显著升高，可能发生血栓栓塞性开发症。

（4）部分患者术后会加重造血障碍，约有10%~25%患者可因肝内造血细胞浸润加重，造成肝进行性肿大，有肝大至脐平面下6cm，并出现肝痛的报道，且另有一些腹部的压迫症状，甚至肝功衰竭。

（5）手术并发症可高达30%，包括术后腹腔内出血、腹腔脓肿、膈下脓肿、胰尾损伤和/或并发胰瘘，以及门脉残端血栓形成、血小板过高引起的血栓等并发症。

（6）手术死亡率较高，如切脾手术医生对手术很有经验，则本病脾切除的近

期死亡率一般在 10%~11%，亦有报告 10% 以下，最高可达 25%，有些作者总结的手术死亡率较高，这可能与所选择的病例较为晚期或一般情况差有关。

尽管有上述争论，严格掌握手术适应证仍能为一部分患者带来裨益，尤其是改善生活质量，能解除或减轻部分患者的痛苦。但此只是姑息或治标，且有并发症的发生，因而术前医生要权衡得失，慎重考虑。如有手术指征，应争取选择在病变较早期或一般情况尚好，无严重并发症或合并症的病例。术前必须肯定患者骨髓仍存在部分造血组织及功能，此为手术的先决条件。

（二）脾切除适应证

1. 目前公认的手术适应证（指征）

（1）有明显症状的巨脾，包括压迫症状和疼痛。

（2）需靠输血维持生活的严重贫血，尤其是难治性溶血性贫血。

（3）顽固性血小板减少，伴明显出血倾向。

（4）明确的门脉高压症，尤其是曾发生过大量上消化道出血者。血小板偏高及肝功明显异常，特别是血白蛋白显著低下者为手术禁忌证。

2.1979 年 Silvestein 所提出的手术指征

（1）疼痛性脾肿大，巨脾有明显压迫症状或经 CT、病理等证实的反复梗死。

（2）难治性贫血、溶血或血小板减少引起的出血，经输血或用肾上腺皮质激素、雄激素等治疗疗效不明显，而骨髓涂片尚见到部分造血灶的骨髓纤维化合并脾功能亢进的患者。

（3）并发门静脉高压并曾有食管静脉破裂出血的患者。脾切除对消除患者脾大疼痛。改善贫血、减少输血量、提高血小板数减低门静脉高压可能有效。

3. Mesa 等提出脾切除的适应证

（1）持续严重的体重下降、疲倦、低热、盗汗等症状。

（2）持续明显的脾区疼痛（包括脾梗死引起的顽固疼痛）。

（3）并发腹腔积液或静脉曲张出血的门脉高压。

（4）药物难治依赖性输血的贫血患者。

（三）脾切除禁忌证

（1）对血小板数高的骨髓纤维化患者要禁忌切脾，因术后血小板数会更高而

促使静脉或动脉的血栓形成。

（2）对有感染、出血、发热，未控制或合并的活动性肝病或术前有早期弥散性血管内凝血的实验室证据，而临床上尚无出血现象者亦不宜做脾脏切除术。

（3）晚期骨髓纤维化合并活动性肝病者，因手术后死亡率高达 7.5%~25.7%，亦不应考虑脾切除术。

必须指出，由于本病的脾脏常与邻近组织的浆膜面粘连，以及本病产生较多侧支血管及扩张的脾门静脉因而会增加手术时的困难。局部血管扩张和血运丰富，血小板也常明显减少，加之肝功障碍者并伴凝血异常，故术前需备足量的成分血，手术应由经验丰富的外科医师操作，术中注意避免损伤周围器官，并尽量减少出血，以保障手术的成功。对有上述各手术指征之一的患者，特别对一般情况较好或发病年龄较轻、又无感染、出血、心血管或肺部并发症的患者应尽早考虑切脾。近几年出现的新化疗药，二氯脱氧腺苷（2-cdA）已可有效控制术后急剧进展的肝肿大及血小板增多症，为脾切除增加了安全性。

（四）脾切除的临床应用

根据 Silverstein 总结原发性骨髓纤维化 50 例脾切除经验，该手术可使大多数患者的脾区疼痛消失，由于门静脉高压引起的食管静脉曲张及腹腔积液也可能消失。约半数由于脾脏肿大因素产生的顽固性血小板减少、贫血、溶血患者的血细胞数可上升，故输血量可减少。Tefferi 等观察了 223 例骨髓纤维化患者脾切除术的疗效，术后 6 个月 80% 的患者全身症状改善，术后 1 年 50% 的患者门脉高压症状改善，37. 6% 的贫血患者血红蛋白有所提高，30% 的贫血患者脱离输血。但血小板减低的患者血小板升高不明显。手术期间 30. 5% 患者出现并发症，手术死亡率为 9%。脾切除的长期并发症：有进行性肝大（12%~19%，可在短时间或几年后发生），血小板增多（有时甚至需要行血小板去除或去除细胞治疗），转化为白血病（10%~20% 的转白血病率，Barosi 等报道为 16%）。但是转化为白血病是与自然病程有关，还是与脾切除有关仍有争议。脾切除手术预后影响因素为：术前血小板低（$< 100 \times 10^9/L$）及术前骨髓低增生可降低手术及术后的生存率，而术前遗传学的异常、骨髓纤维化的程度、原始细胞比例均与手术预后无明显关系。但脾除手术并不影响骨髓纤维化患者的长期生存率。同时总结出相关预

后因素，即术前血小板减少、骨髓造血细胞少预示术后生存期短。国内高德明等对5例原发性骨髓纤维化患者行脾切除术，其中2例加行贲门周围血管离断术，术后发生脾窝积液1例，肺部感染1例。随访3月至5年，病人贫血状况、左上腹疼痛症状均得到缓解，生活质量得到改善。结论：脾切除对有适应证的原发性骨髓纤维化是可行的治疗手段，可明显改善病人的症状，提高生活质量。

四、部分脾动脉栓塞术

自1979年Spigos等首先运用部分脾动脉栓塞术（partial splenic embolization，PSE）治疗脾功能亢进获得成功以来，已被临床广泛应用于治疗小儿血液病、地中海贫血、肝硬化合并肝癌性脾功能亢进、原发性血小板减少性紫癜及其他疾病引起的原发性或继发性脾功能亢进患者。PSE是一种经脾动脉注入脾栓塞剂，如明胶海绵以使脾动脉发生部分栓塞的脾脏介入性治疗。此术能使脾脏发生部分梗死，体积缩小，可抑制部分的脾功能，亦能消除巨脾引起的压迫症状。由于部分脾栓塞保留了部分脾脏功能，也避免了脾切除术后的凶险感染及死亡率，其并发症明显少于全脾切除，是一种较安全可靠的非手术疗法，但亦见报告脾栓塞后致肠梗阻者。

（一）操作步骤

先在一侧腹股沟部位消毒麻醉后，经股动脉穿刺插入导管，先选择性地插入腹腔动脉后，再选择插入脾动脉主干，注射造影剂造影，了解脾血管的分布，并注射内含抗生素的明胶海绵小条或颗粒以栓塞脾段动脉，栓塞面积需根据临床需要斟酌，一般要求控制在40%~50%，总的＜60%。为了避免PSE引起的膈下脓肿、同侧胸腔积液、术后疼痛等并发症，现主张栓塞脾动脉下极分支。但是脾栓塞要特别注意栓塞面积，若单次栓塞面积过大（超过50%），则会引起难以控制的梗死灶性疼痛或继发脾脓肿。

（二）部分脾动脉栓塞术的临床应用

国内报道部分脾动脉栓塞术治疗2例老年男性骨髓纤维化患者，脾脏肿大至脐下分别为5cm和12cm，压迫症状明显。栓塞采用seldinger经皮股动脉穿刺插管技术：先行脾动脉造影，2例都可见巨脾及呈螺旋状扭曲增粗的脾血管，继则

用 SP 3F 微导管进一步至脾脏的下极动脉或中极动脉，用明胶海绵颗粒加 16 万单位庆大霉素与造影剂混合后进行栓塞，至血流速度变慢即停止栓塞，重复脾动脉造影了解脾动脉栓塞面积，当栓塞面积达 35%~40% 时即终止栓塞。术后给予抗感染及支持治疗。2 例栓塞后 3~5 天内均有左肋下疼痛，用止痛剂后疼痛缓解，栓塞后 10 天、3 个月及 6 个月复查血常规及脾脏大小，患者自觉无特殊症状，亦无疼痛及腹胀情况，贫血明显改善，生活质量明显提高，CT 示脾脏缩小，可见不规则梗死低密度灶，面积为 35%~40%。无其他不良情况发生。术者认为由于骨髓纤维化患者多表现为特大性巨脾，栓塞面积的注意则更为重要，若临床情况不许可则可一次栓塞 20% 左右，下次再栓塞 20%，采取分次栓塞则合并症可能会更少。

但国内外文献报告有关 PSE 治疗骨髓纤维化巨脾的病例太少，需进一步累积病例以明确其疗效及并发症。

第八节　造血干细胞移植

造血干细胞移植治疗骨髓纤维化的文献报道相对较少。Guardiola 等对 55 例骨髓纤维化患者进行异基因造血干细胞移植的结果展示了造血干细胞移植治愈骨髓纤维化的可能。目前多数学者认为年龄小于 55 岁，并根据血红蛋白水平、外周血原始细胞数、全身症状等因素，确定患者为预后不良者，确诊后应立即考虑造血干细胞移植。

（一）自体造血干细胞移植

对于年龄＞ 45 岁且常规治疗无效的 PMF 患者，auto-HSCT 是另一种可选择的治疗方法。对骨髓纤维化的病理生理学的研究发现，在外周血中造血祖细胞的数量增加，并且有证据表明 $CD34^+$ 细胞数量增加。Anderson 等采集了 27 例患者（中位年龄为 59 岁）外周血干细胞，2 例未动员、单独 G-CSF（16ug · Kg-1.d-1，3~9d）动员 17 例、蒽环类及阿糖胞苷联合 G-CSF 动员 8 例，平均采集 $CD34^+$ 细胞数为 11. 6（0~410）$\times 10^9$/kg。21 例患者经口服白消安（1mg/kg，6h1 次，共 16 次）预处理后回输自身外周血干细胞 $CD34^+$ 细胞（5~10）$\times 10^6$/

kg，6 例患者因病情或其他原因未回输干细胞。结果，移植后白细胞（$>1\times10^9$/L）及血小板（$>2\times10^9$/L）的中位恢复时间均为移植后 21 天。中位随访期为 390 天（70~1623 天）。3 例植入失败，2 年生存率为 61%，其中 17 例贫血患者中 10 例（59%）血红蛋白达 100g/L 以上，8 例血小板降低者中 4 例（50%）达 100×10^9/L 以上，10 例脾大者 7 例缩小，移植后 100d 内死亡率为 4%，2 年存活率为 61%。51% 的贫血患者不用输血且 Hb > 100g/L 的血小板减少患者，血小板上升至 100×10^9/L，70% 脾脏肿大患者脾脏缩小 1/3 以上，6 例患者骨髓纤维化减轻。部分患者骨髓纤维化有改善，但移植前病程已达骨髓硬化期的患者骨髓无改观。可以看出自身外周血干细胞移植后可植活并可改善临床症状，白消安使骨髓重度抑制可以耐受，但临床疗效还需进一步研究。

（二）异基因造血干细胞移植

目前异基因造血干细胞治疗骨髓纤维化资料有限，但临床结果令人鼓舞。文献报道用同种异体骨髓移植治疗骨髓纤维化，个别病例移植成功后骨髓纤维组织消失，且不受纤维组织增生程度的影响，但与移植相关毒性应慎重考虑。

1. 临床疗效

40 例 PMF 行异基因造血干细胞移植（Allogeneic stem cell transplantation，ASCT）3 年后存活率为 60%，4 例已存活 10 年以上。Guardiola 等对 55 例骨髓纤维化患者进行异基因造血干细胞移植。中位年龄 42 岁（4~53 岁），中位诊断时间 21 月（2~266 月），HLA 全相合 45 例，不全相合 6 例。预处理方案为环磷酰胺（CTX）＋全身照射（TBI）或 CTX+TBI+ 依托伯甙 + 赛替派或 CTX ＋白消安。预防移植物抗宿主病（graft versus host disease，GVHD）采用环抱菌素 A ＋甲氨蝶呤或环孢素 A+ 甲氨蝶呤＋糖皮质激素或 T 细胞去除。结果中性粒细胞及血小板的中位恢复时间分别为移植后 30 天和 28 天，50 例（90%）患者获造血重建。移植后 70% 的患者达到血液学完全缓解（complete remission，CR），40% 的患者达到血液学和组织学 CR，骨髓纤维化完全消失的中位时间为移植后 6 个月。Ⅱ - Ⅲ度、Ⅲ - Ⅳ度的急性 GVHD 发生率分别为 60% ± 7%、33% ± 8%，60%（45 例可评价病例中的 27 例）患者发生慢性 GVHD，16 例为广泛性。统计移植后 5 年生存率为 47% ± 8%，其中未处理 HLA 相合者为 54% ± 8%。移植后

1年死亡率为27%，22%的患者在移植后4~67个月内复发。移植前Hb＜100g/L、移植后的Ⅲ~Ⅳ度急性GVHD及慢性广泛性GVHD为影响疗效的主要因素，GVHD为骨髓硬化期患者主要死亡原因（16例中8例死亡）。Deeg等报道了allo-HSCT治疗56例骨髓纤维化患者（PMF 33例），年龄10~66岁，移植后53例造血功能重建，其中50例完全植入，3例混合嵌合性植入。36例中位存活时间2.8（0.5~11.6）年。20例死亡，主要死亡原因为肺炎和播散性病毒、真菌感染，有2例死于疾病进展和复发。Duprize积分、细胞遗传学异常和骨髓纤维化程度是移植后死亡的危险因素。对49例移植后（6个月 ~8年）患者行骨髓活检，其中30例无或轻度骨髓纤维化，19例中或重度纤维化。年龄＞45岁的患者可行非清髓allo-HSCT以减轻不良反应，降低移植相关死亡率。Li等曾报道26例骨髓纤维化异基因造血干细胞移植后的疗效，经过回顾性、非随机性的分析，未发现脾切除对干细胞移植的结果有显著的影响（移植前行脾切除者3年无病生存率73%，未行脾切除者为64%），但行脾切者移植后中性粒细胞及血红蛋白恢复较快。Guardiola等分析发现移植前行脾切除、病程未到硬化期、回输干细胞数量多可以使粒细胞及血红蛋白恢复较快；移植前病程已达骨髓硬化期为增加GVHD发生率的唯一因素，而移植时年龄、确诊时间、是否行脾切除术、全身照射情况等均与GVHD的发生无明显关系；受者年龄大、患者有染色体异常、无Ⅱ~Ⅲ度GVHD等是增加移植失败发生率的因素。骨髓纤维化的移植疗效较慢性粒细胞白血病仍有一定距离，如何缩短此距离及明确影响移植后的预后因素是今后的研究方向。由于适合于移植的病例毕竟较少，加之供者受限，以及较高的移植物抗宿主病（GVHD）的发生率，死亡率较高，故尚难广泛开展。

2. 异基因造血干细胞移植对JAK2V617F的影响

Alchalby等通过对162例JAK2V617F突变具有进展期MF患者的临床分析，认为对进展期原发性骨髓纤维化患者进行低预处理强度后的ASCT已成为合理的治疗选择。他们对其中139例MF患者进行了低预处理强度后的ASCT，结果分析显示，移植后JAK2V617F突变的成功转阴与复发率的降低显著相关（HR=0.22，P=0.04），移植后6个月外周血中JAK2V617F突变水平清除的MF患者复发率明显下降（5%和35%P=0.03），从而得出结论，ASCT后JAK2V617F突变

状态（并非等位基因频率）改善的生存率以及 JAK2V617F 突变的快速清除降低了复发风险。

（三）非清髓性移植联合淋巴细胞输注

李庆山等报道非清髓性移植后供者淋巴细胞输注治疗原发性骨髓纤维化 1 例达进步，预处理方案为：分 3d（-3d、-2d、-ld）以总量 20~25 mg/kg 的 ATG 为基础，减量化疗：环磷酰胺（CTX）30~60 mg/kg（-3d，-4d），白消安（BU）2mg/kg（-7d，-6d，-5d，-4d），马法兰（Mel）120 mg/m（-4d）。GVHD 的预防采用环孢素 A（CSA）联合短程的甲氨蝶呤（MTX）。供者未经动员，采用 Baxter CS-3000 plus 血细胞分离机采集淋巴细胞；+28 d-+36 d 首次供者淋巴细胞输注（donor lymphocyte infusion，DLI），以后每 3~4 周 1 次，DLI 的细胞数采用逐渐增加剂量的方案，首次给予小剂量的 T 淋巴细胞（1. 2~9. 5）×10/kg，如无Ⅰ度以上 GVHD 或外周血细胞下降时，逐渐增加至（0. 75~2. 15）×10/kg。采集的淋巴细胞在输入患者体内之前未结处理，在采集后即予输注。移植后达到供者造血干细胞的植入，形成供受者的混合性嵌合体。保持混合嵌合体状态和血液学进步，未出现淋巴细胞输注并发症。

第九节　急性骨髓纤维化的治疗

急性骨髓纤维化患者病情凶险、病程短促，对治疗 PMF 的各种疗法，包括化学疗法，疗效均很差，除需成分输血、控制感染、加强支持疗法外，亦可尝试采用注射人重组干扰素 α、口服 1，25- 双羟基维生素 D_3 等。

参考文献

1. Barbui T，Barosi G，Birgegard G，et al. Philadephia-negative classical myeloproliferative neoplasms：critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. J Clin Oncol. 2011，29（6）：761-770.

2. Martyré MC，Le Bousse-Krediles MC，Romquin N，et al. Elevated levels of basic fibroblast growth factor in megakaryocytes and platelets from patients with idiopathic myelofibrosis. Br J Haematol. 1997，97（2）：441-448.

3. Rodríguez JN, Martino ML, Diéguez JC, et al. rHuEpo for the treatment of anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Experience in 6 patients and meta-analytical approach. Haematologica. 1998, 83 (7): 616-621.
4. 何爱丽，杨云，王芳侠，等．去铁胺治疗骨髓增生异常综合征和原发性骨髓纤维化铁过载的临床研究．临床血液学杂志．2010，23（5）：292-294.
5. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β-thalassemia. Blood, 2006, 107 (9): 3455-3462.
6. Ibrahim AS, Gebermariam T, Fu Y. The ironchelator deferasirox protects mice from mucormycosis through iron starvation. J Clin Invest, 2007, 117: 2649-2657.
7. Di Tucci AA, Murru R, Alberti D, et al. Correction of anemia in a transfusion-dependent patient with primary myelofibrosis receiving iron chelation therapy with deferasirox (ExjadeR, ICL670). Eur J Haematol. 2007, 78: 540-542.
8. 刘容容．铁过载概述及口服祛铁新药地拉罗司．中国新药杂志．2011，20(22)：2177-2180.
9. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. Blood. 2008, 111 (2): 583-587.
10. Cappellini MD, Galanellor, Pigaa, et al. Efficacy and safety of deferasirox (Exjade) with up to 4. 5 years of treatment in patients with thalassemia major: a pooled analysis. Blood. 2008, 112 (11): abstract 5411.
11. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglul, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood. 2011, 118 (4): 884-893.
12. 苏丽，张小红．大剂量甲基泼尼松龙冲击治疗原发性骨髓纤维化疗效观察．广东药学．2000，14（4）：41-42.
13. 张之南，单渊东，李蓉生，等．协和血液病学．第一版．北京：中国协和医科大学出版社．2004：604-606.
14. Petti MC, Latagliata R, Spadea T, et al. Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 2002, 116 (3): 576-581.
15. Campbell PJ, Griesshammer M, DÖhner K, et al.V617F mutation in JAK2 is associated with poorer survival in idiopathic myeloibrosis. Blood. 2006, 107 (13): 2098-2100.
16. 张丹凤，潘崚．原发性骨髓纤维化诊疗进展：第19届欧洲血液学会年会报道．白血病·淋巴瘤．2014，23（9）：525-529.
17. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, et al. Circulating interleukin (IL) -8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: acomprehensive cytokine profiling study. J Clin Oncol. 2011, 29 (10): 1356-1363.
18. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. N Engl J Med. 2010, 363 (13): 1117-1127.
19. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib G, et al. A double-bind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012, 366 (9): 799-807.

20. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: result sofa median 2-year follow-up of COMFORT- Ⅰ. Haematologica. 2013, 98 (12): 1865-1871.
21. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. New Engl J Med. 2012, 366 (9): 787-798.
22. Tefferi A, Litzow MR. Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. N Engl J Med. 2011, 365 (16): 1455-1457.
23. Verstovse kS, Estrov Z, Cortes J, et al. The MD anderson cancer center (MDACC) experience with ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis: long-term follow-up outcomes of 107 patients from aphase Ⅰ / Ⅱ study. Blood. 2011, 118 (24): 3851.
24. Hagop K, Kiladjian JJ, Gotlib J, et al. A pooled overall survival analysis of the COMFORT studies: 2 randomized phase 3 trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. Blood. 2013, 122 (17): 2820.
25. Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F, et al. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and theCOMFORT-2 cohorts. Blood. 2014, 123 (12): 1833-1835.
26. Schaap NP, Zweegm S, Jourdan E, et al. Efficacy and safety of fedratinib (sar302503/tg101348) in patients with intermediate or high-risk myelofibrosis (MF), post-polycythemia vera (PV) MF, or post-essential thrombocythemia (ET) previously treated with ruxolitinib: interim results from aphase Ⅱ study (JAKAPTA-2). Blood, 2013, 122 (4): 661.
27. Harrison CN, Cortes JE, Cervantes F, et al. Result of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase Ⅲ study (JAKAPTA) of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis (MF). Blood, 2013, 122 (3): 393.
28. Dean JP, Cernohous P, Komrokji RS, et al. Pacritinib, a dual JAK2/FLT3 inhibitor: an integrated efficacy and safety analysis of phase Ⅱ trial date in patients with primary and secondary myelofibrosis (MF) and platelet counts ≤ 100. 000/μl. Blood, 2013, 122 (3): 395.
29. Gotlib J, Gupta V, Roberts AW, et al. Update on the long-term efficacy and safety of momelotinib, a JAK1 and JAK2 inhibitor, for the treatment of myelofibrosis. Blood, 2013, 122 (1): 108-162.
30. Talpaz M, Gupta V, Savona M, et al. An open-label, phase study of the JAK1 inhibitor INCB039110 in patients with myelofibrosis. Blood, 2013, 122 (3): 663.
31. Tefferi A, Par danani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontiinuation in patients with myelofibrosis. Mayo Clin Proc. 2011, 86: 1188-1191
32. Verstovsed S, Gotlib J, Levy RS, et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis: 3-year update form COMFORT-I. Blood. 2013, 122 (2): 396.
33. Care N,Harrison. Management of essential thrombocythemia, polycythemia vera, myelofibrosis: a practical approach and future directions//Education Program For The 19th

Congress of the European Hematology Association，Milan. 2014：265-274.

34. Ianoto JC，Boyer-Perrard F，Gyan E，et al. Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in myelofibrosis：a study by the FIM and GEM French cooperative groups. Br J Haematol. 2013，162（4）：783-791.
35. Heis-Vahidi-Fard N，Forberg E，Eichinger S，et al. In effectiveness of interferon-gamma in the treatment of idiopathic myelofjbrosis：a pilot study. Ann Haematol. 2001，80（2）：79-82.
36. Elliott MA，Mesa RA，LI CY，et al. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 2002，117（2）：288-296.
37. Giovanni G，MicheUe E，Letizia C，et al. Safety and efficiency of the thalindomide in patients with myeloid metaplasia. Br J Hsematol. 2001，114（4）：78-83.
38. 王旭庚，王越田，亚宁，等．小剂量沙利度胺治疗原发性骨髓纤维化的骨髓形态观察．临床血液学杂志．2009，22（9）：497-498.
39. Mesa RA，Steensma DP，Pardanani A，et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood. 2003，101（7）：2534-2541.
40. 李永辉，李秀松．小剂量沙利度胺治疗骨髓纤维化 20 例疗效观察．白血病淋巴瘤．2003，12（6）：371-373.
41. Vacca A，Ribatti D，Presta M，et al. Bone marrow neovascularization，plasma cell angiogenia potential，and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. Blood. 1999，13：3064-3073.
42. Bellamy W，Richter L，Frutiger Y，et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor in hematological malignancies. Cancer Res. 1999，59（3）：728-733.
43. Quilitz R.Thalidomide in oncology：the peril and the promise. Cancer Control. 1999，6（5）：483-495.
44. Corral LG，Haslett PA J，Muller GW，et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. J Immunol. 1999，163（1）：380-386.
45. Stmpp C，GermingU，SchererA，et al. Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. Eur J Haematol. 2004，72（1）：52-57.
46. Hennessy B，Thomas DA，Giles FJ，et al. New approaches in the treatment of myelofibrosis. Am Cancer Soc. 2005，103（1）：32-42.
47. Mesa RA，Elliott MA，Schrooder G，et al. Durable response to thalidomide based drug therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. Mayo Clin Proc. 2004，79（7）：883-889.
48. Odenike O，Teferi A. Conventional and new treatment options for myelofibrosis with myeloid metaplasia. Sem Oncol. 2005，32（4）：422-431.
49. Teferi. New insight into the pathogenesis and drug treatment of myeloflbrosis. Cur Opin Hematol. 2006，13：87-92.
50. 服部豐，井口豐崇，岡本真一郎，ウ．骨髓線維に対ちる少量サリドマイド（that）+プレドニゾロン（PSL）イ井 用療法の有用性についての檢討．臨床血液．2004，45（8）：396

(ps-3-197).

51. 曹星梅，张王刚，何爱利，等. 沙利度胺联合治疗高危骨髓增生异常综合征及骨髓纤维化的疗效观察. 临床血液学杂志. 2005，18(2)：82.
52. 赖洵，闻艳，张爱玲，等. 沙利度胺联合促红细胞生成素治疗原发性骨髓纤维化疗效观察. 中国医师杂志. 2006，8(5)：709-710.
53. Tefferi A，Verstovsek S，Barosi G，et al. Pomalidomide is cative in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. J Clin Oncol. 2009，27(27)：4563-4569.
54. Passamonti F，Barbui T，Barosi G，et al. Phase 3 study of pomalidomide in myeloproliferative neoplasm(mpn)-associated myelofibrosis with RBC-transfusion-dependence. Blood. 2013，122(2)：394-398.
55. Hemandez-Boluda JC，Cervantes F. Imatinib mesylate(Gleevec，Glivec)：a new therapy for chronic. myeloid leukemia and other malignancies. Drugs Today(Barc). 2002，38(9)：601-613.
56. Steensma DP，Mesa RA，Li CY，et al. Phase 2 trial of Imatinib mesylate in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood. 2002，99(10)：2254-2256.
57. Silitonen T，Savolainen ER，Koistinen P. Expression of the c-Kit proto-oncogene in myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. Leukemia，1994，8(4)：631-637.
58. Tefferi A，Mesa RA，Gray LA，et al. Phase 2 trial of Imatinib mesylate in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood. 2002，99(10)：3854-3856.
59. Takahari D，Matsunnga T，Fujimia，et al. Treatment of chronia my elogenous leukemia with Imatinib mesylate resulting in hematological remission and marked regression of myelofibrosis. Rinsho Ketsueki. 2002，43(10)：924-930.
60. Finalay GA，Thanniakal VJ，Fanburg BL，et al. Transforming growthfactor-beta 1-induced activation of the ERK pathway/activator protein-1in human lung fibroblasts requires the autocrine induction of basic fibroblast growth factor. J Biol Chem. 2000，275(36)：27650-27656.
61. Cortes J，Gihs F，O ' Brien S，et al. Results of Imatinib mesylate therapy in patients with refractory or recurrent acute myeloid leukemia，high risk myelodysplastic syndrome，and myeloprolferative disorders. Cancer. 2003，97(11)：2760-2766.
62. Hasselbalch HC，Sjerrum OW，Jensen BA，et al. Imatinib mesylate in idiopathic and postpalycythemic myelofibrosis. Am J Hematol. 2003，74(4)：238-242.
63. Guglielmelli P，Barosi G，Rambaldi A，et al. Safety and efficacy of everolimus，a mTOR inhibitor，as single agent in a phase 1/2 study in patients with mydlofibrosis. Blood. 2011，118(11)：2069-2076.
64. Mascarenhas J，Mercado A，Rodriguez A，et al. Prolonged low dose therapy with a pan-deacetylase inhibitor panobinostat(LBH589)，in patients with myelofibrosis. ASH Annual Meeting Abstracts. 2011，118：794.
65. Irivne DA，Copland M. Targeting hedgehog in hematologic malignancy. Blood. 2012，119

(11): 2196-2204.

66. Zingariello M, Martelli F, Ciaffoni F, et al. Characterization of the TGF-beta1 signaling abnormalities in the gatallow mouse model of myelofibrosis. Blood. 2013, 121 (14): 3345-3363.
67. Keller MD, Rampal RK, Shank K, et al. Improved efficacy of combination of JAK2 and hedgehog inhibitors in myelofibrosis. Blood. 2013, 122 (3): 666.
68. Molnar J, Fong KS, He QP, et al. Structural and functional diversity of lysyl oxidase and the LOX-like proteins. Biochim Biophys Acta. 2003, 1647 (1-2): 220-224.
69. Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D, et al. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. Nat Med. 2010, 16 (9): 1009-1017.
70. Begna K, Laborde RR, Patnaik MM, et al. Imetelstat, a telomerase inhibitor, induces morphologic and molecular remissions in myelofibrosis and reversal of bone marrow fibrosis. Blood. 2013, 122 (3): 662.
71. Toussirot E, Wendling D. The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an update. Exp Opin Pharmacother. 2007, 8 (13): 2089-2107.
72. Steensma DP, Mesa RA, Li CY, et al. Etanercept, a soluble tumor necrosis factor receptor, palliates constitutional symptoms in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of a pilot study. Blood. 2002 Mar 15;99 (6): 2252-2254.
73. Mesa RA, Tefferi A, Elliott MA, et al. A phase Ⅱ trial of pirfenidone (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone], a novel anti-fibrosing agent, in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Heamatol. 2001, 114 (1): 111-113.
74. Florena AM, Tripodo C, Di Bernardo A, et al. Different immunophenotypical apoptotic profiles characterise megakaryocytes of essential thrombocythaemia and primary myelofibrosis. J Clin Pathol. 2009, 62 (4): 331-338.
75. BjØrn ME, de Stricker K, Kjaer L, et al. Rapid clearance of JAK2 V617F allele burden in patient with advanced polycythemia vera (PV) during combination therapy with ruxolitinib and peg-interferon alpha-2α. Blood. 2013, 122 (24): 5241.
76. Francois S, Huynh A, Cassinat B, et al. Ruxolitinib before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with myelofibrosis: a preliminary descriptive report of the JAK ALLO study, a phase Ⅱ trial sponsored by goelam-FIM in collaboration with the SFGM-TC. Blood. 2013, 122 (2): 306.
77. McCarthy DM. Annotation. Fibrosis of the bone marrow: content and causes. Br J Haemotal. 1985, 59 (1): 1-7.
78. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, et al. Splenia irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 1998, 103 (2): 505-511.
79. Bartlett RP, Greipp PR, Tefferi A, et al. Extramedullary hematopoiesis manifesting as a

symptomatic pleural effusion. Mayo Clin Proc，1995. 70（12）：1161-1164.

80. Dingli D，Utz JP，Krowka MJ，et al.Unexplained pulmonary hypertension in chronicmyeloproliferative disorders. Chest，2001. 120（3）：801-808.

81. Mesa RA，Elliott MA，Tefferi A，et al. Splenectomy in chronic myeloid leukemia and myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood Rev. 2000，14（3）：121-128.

82. Tefferi A，Mesa RA，Nagorney DM，et al. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia：a single-institution experience with 223 patients. Blood. 2000，95（7）：2226-2233.

83. 高德明，董瑞，马庆久，等．脾切除治疗原发性骨髓纤维化适应证的探讨．外科理论与实践．2007，12（2）：136-138.

84. Barosi G，Ambrosetti A，Cebtra A，et al. Splenectomy and risk of blast Transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood. 1998，91（10）：3630-3636.

85. 冯耀良，吴汉新，邹君杰．骨髓纤维化患者巨脾的介入性栓塞治疗．中华血液学杂志．2004，25（11）：695-696.

86. Spigos DG，Jonasson O，Mozes M，et al. Partial splenia embolization in the treatment of hypersplenism. AJR Am J Roentgenol. 1979，132（5）：777-782.

87. 陈虎，周健，杨佳琪．部分性脾栓塞治疗难治性原发性血小板减少性紫癜．实用放射学杂志．1997，13（8）：475.

88. 吴纪瑞，杨永岩，许有进，等．部分性脾栓塞的临床应用．介入放射学杂志．2001，10（2）：89-91.

89. Visani G，Finelli C，Castelli U，et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia：clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. Br J Haematol. 1990，75（1）：4-9.

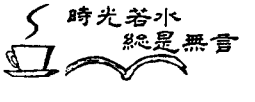
90. Li ZH，Gooley T，Appelbaum FR，et al. Splenectomy and hemopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. Blood. 2001，97（7）：2180-2181.

91. Guardiola P，Anderson JE，Bandini G，et al. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenia myeloid metaplasia：a European Group for Blood and Marrow Transplantation，Société Française de Greffe de Moelle，Gruppo italiano peril Trapianto del Midollo Osseo，and Fred Hutchinson Cancer Research Center Collaborative Study. Blood. 1999，93（9）：2831-2838.

92. Anderson JE，Tefferl A，Crajg F，et al. Myeloablation and autologous peripheral blood stem cell rescue results in hematologic and clinical responses in patients with myeloid metaplasia with myelofibrosis. Blood. 2001，98（3）：586-593.

93. Alchalby H，Badbaran A，Zabelina T，et al. Impact of JAK2V617F mutation status，allele burden，and clearance after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. Blood. 2010，116（18）：3572-3581.

94. 张桂新，冯四洲．原发性骨髓纤维化的治疗进展．国外医学输血及血液学分册．2004，27（3）：261-264.



第九章　预后与转归

第一节　预后因素的分析

由于原发性骨髓纤维化患者在确诊前可能有一段较长的无症状阶段，因而估计骨髓纤维化患者的自然病程比较困难。影响 PMF 预后的因素很多，PMF 患者的预后差异很大，一般认为，从诊断开始中数存活期约 1～5 年，小部分慢性型骨髓纤维化可存活 15 年，最长有达 20 年甚至 30 年以上，急性型及儿童型则很少超过 1 年。在诊断时无症状、血红蛋白＞ 100g/L、血小板数＞ 100×10^9/L。肝脏不肿大、无发热、无溶血表现者，病程似较长。死亡原因多为感染、出血、充血性心力衰竭、急性白血病转化、切脾后并发症等。近年来，随着对 PMF 预后因素研究的深入，不断有新的预后因素被确认，并根据患者的预后，进行分组，制定不同的治疗策略。

WHO 新分类中认为影响预后的不良因素包括：年龄＞ 70，贫血（Hb ＜ 100g/L），血小板数减少（＜ 100×10^9/L），外周血幼稚粒细胞比例明显增加，以及异常的染色体核型。

目前研究证实 PMF 的不良预后因素包括：年龄（＞ 60 岁），血红蛋白含量（＜ 100g/L），白细胞计数（＜ 4×10^9/L 或＞ 30×10^9/L），外周血原始细胞比例（≥ 1%）或幼稚粒细胞比例（＞ 10%），染色体核型（有核型异常），外周血 $CD34^+$ 细胞数（＞ 300×10^6/L），骨髓病理（血管新生亢进）及临床表现（有全身症状）。Tefferi 按患者有无预后不良因素（Hb ＜ 100g/L，全身症状，WBC ＜ 4×10^9/L，WBC ＞ 30×10^9/L，外周血原始细胞≥ 1% 和有 +8 或 12p- 染色体异常）将 PMF 患者分为 3 组：低危（无危险因素），中危（1 项危险因素）和高危（≥ 2

项危险因素）。

2014年10月第19届欧洲血液学会年会归纳影响PMF预后的因素包括年龄、白细胞数目、血红蛋白含量、外周血幼稚细胞比例、全身症状、染色体核型和特定基因突变。目前常用的MF预后积分系统包括国际预后分期系统（international prognosis staging system，IPSS）、动态IPSS（dynamic international prognosis staging system，DIPSS）和DIPSS plus（表9-1）。与IPSS和DIPSS相比，DIPSS plus纳入了染色体核型分析，能够更准确地区分高危和低危患者。提示预后不良的染色体核型包括+8、-7/7q-、inv（17q）、inv（3）、12p-、11q23重排及复杂核型。对上述评分系统的修订可能会纳入下述基因突变的检测结果：ASXL1、EZH2、IDH1/2和SRSF2（最近的研究显示，这些基因突变可能提示预后差以及转化为急性白血病的可能性大），或者联合检测CLAR与ASXL1。但目前这些基因突变筛查尚未纳入常规检查和预后评分系统中。

表9-1　原发性骨髓纤维化的危险分层

预后积分系统	预后积分			
	0	1	2	3
IPSS预后积分a				
年龄（岁）	＜65	≥65	—	—
白细胞计数	＜25×10^9/L	≥25×10^9/L		
血红蛋白	—	＜100g/L		
外周血原始细胞	＜0.01	≥0.01		
全身症状	无	有	—	—
DIPSS预后积分b				
年龄（岁）	＜65	≥65	—	—
白细胞计数	＜25×10^9/L	≥25×10^9/L	—	—
血红蛋白	—	—	＜100g/L	—
外周血原始细胞	＜0.01	≥0.01	—	—
全身症状	无	有	—	—
DIPSS plus预后积分c				
患者在DIPSS预后积分系统的积分	0	1	2	3
DIPSS危险度分层	低危	中危1	中危2	高危

有下列情形之一 DIPSS 预后积分增加 1 分				
血小板计数	—	$< 25 \times 10^9$/L		
红细胞输注依赖性	无	有		
异常核型 d	无	有		

注：IPSS 为国际预后积分系统；DIPSS 为动态 IPSS；a 危险度分层，低危＝0 分，中危 1 ＝ 1 分，中危 2 ＝ 2 分，高危≥ 3 分，各组中位生存期分别为 135、95、48 和 27 个月；b 危险度分层，低危＝ 0 分，中危 1 ＝ 1~2 分，中危 2 ＝ 3~4 分，高危＝ 5~6 分，中位生存期，低危组尚未达到，其余 3 组分别为 14. 2、4 和 1. 5 年；c 危险度分层，低危＝ 0 分，中危 1 ＝ 1 分，中危 2 ＝ 2~3 分，高危＝ 4~6 分，中位生存期分别为 185、78、35 和 16 个月；d 异常核型包括 +8、－ 7/7q、i（17q）、inv（3）、-5/5q、12p、11q23 重排和复杂核型。

本书分别从年龄、临床表现、血细胞计数、骨髓组织学、细胞遗传学等几个方面对 PMF 预后因素进行分析。

一、年龄

PMF 中位发病年龄为 65 岁，年龄越小，生存期逐渐延长，但随着发病年龄的增长，生存期则逐渐缩短。据统计，年龄≥ 60 岁的患者中位生存期为 80 个月，而＞ 60 岁的患者，中位生存期为 36 个月。多因素分析也表明年龄是预后不良因素。Cervantes 等观察了一组年龄≥ 55 岁的患者，中位生存期为 10. 4 年，明显长于总体 PMF 患者的中位生存期（3. 5 年）；同时还报道了 9 例年龄≥ 30 岁的患者，其中 5 例生存期≥ 10 年，最长生存时间为 28 年。年轻患者生存期长可能是由于一般状态较好、处于疾病早期、未合并其他疾病，而老年患者易合并心脑血管等其他疾病导致死亡。为了排除合并其他疾病对预后因素分析的影响，有人进行了配对研究，结果 30~40 岁的患者因本病而缩短期望寿命的 8. 8%~16. 4%，50~70 岁的患者则缩短 30%~40%。年轻患者的死亡原因与老年患者相同，多为转变为急生白血病、严重感染、严重出血和心功能衰竭。

二、临床表现

患者较年轻（＜ 60 岁），首次症状出现的时间和诊断时间间隔＞ 13 个月，无皮肤出血和发热、盗汗及体重下降者，预后较好，中位生存期为 6. 5~10 年。

诊断时脾脏的大小和生长进度与预后无明显相关性。Manoharen A 分析原发性骨髓纤维化患者的预后因素，结论相同。有些研究报道：肝脏肿大的患者预后不良，而也有人发现肝大与预后无相关性。

20%~40% 的患者在诊断时有全身症状，这些患者预后较差。初诊时，75%~100% 的患者已有脾脏肿大，50%~66% 的患者有肝脏肿大。多数研究证实肝脏、脾脏肿大与预后无关。

JAK 激酶抑制剂 ruxolitinib 的临床试验 COMFORT 研究首次报道了脾脏增大与预后的相关性，即脾脏体积递增提示预后不良，脾脏体积每增大 50ml，死亡的风险增加 9%。

三、血细胞计数

（一）血红蛋白

大约 30%~50% 的 PMF 患者有不同程度的贫血，贫血通常为正细胞正色素性。造成贫血的原因是多方面的，包括无效造血、红系增生低下、骨髓纤维化、自身免疫性溶血和脾功能亢进等。此外，脾脏肿大造成血浆容量增加引起的血液稀释，也是贫血的原因之一，而铁、叶酸、维生素 B_{12} 缺乏则较少见。贫血是一项公认的独立预后不良因素，合并贫血的患者中位生存期缩短。Hb ≥ 100g/L 者中位生存期为 80 个月，而 Hb < 100g/L 者，中位生存期仅为 25 个月。

（二）白细胞计数

PMF 患者外周血白细胞计数可增高或减低。WBC < 4×10^9/L 或 > 30×10^9/L 预后不良。Duprize 等观察了 195 例 PMF 的预后相关因素后，根据有 0 项、1 项、2 项不良预后指标（Hb < 100g/L、WBC < 4×10^9/L 或 > 30×10^9/L），建立预后积分系统（Duprize 积分系统：0~2），将患者分为低、中、高危三组，其中位生存期分别是 93 个月、26 个月和 13 个月（P < 0.001）。进一步研究发现白细胞计数增高的患者多死于转白。外周血原始粒细胞的出现（≥ 1%）具有预后不良意义，与转白及生存期缩短密切相关。外周血幼稚粒细胞 > 10% 的患者预后亦较差。外周血出现幼稚粒细胞的机制尚不清楚，可能是骨髓纤维化促使不成熟细胞过早释放入外周血循环，或是骨髓纤维化形成过程中纤维组织破坏骨

髓窦有关。

（三）血小板计数

血小板计数增高（$>500\times10^9$/L）见于13%的PMF患者，血小板计数减少（$<150\times10^9$/L）见于37%的PMF患者，血小板计数减少与骨髓造血衰竭及脾功能亢进有关。血小板计数减少患者预后较差。

综合血细胞计数特点，血红蛋白（Hb）＞100g/L，血小板计数（BPC）正常或增高者预后好，中位生存期5~10年。Hb和BPC减低者中位生存期仅1~4年。由于生成减少和无效红细胞生成以及在脾脏中破坏增多，红细胞寿命缩短、血容量增加、血液浓缩于明显肿大的脾脏中所致的正细胞正色素性贫血占95%，缺铁性贫血占5%，部分患者中可见继发于叶酸缺乏的大细胞性贫血。其他的预后因素与出血倾向有关，甚至血小板计数正常而功能异常均可出血。

四、骨髓组织学

关于PMF骨髓病理分期与预后关系的研究报道不多。Manoharen A等于1998研究发现，骨髓组织学检查各种分类有较大差异：Ⅰ型骨髓活组织检查三系造血细胞明显增生及最轻微的纤维化。Ⅱ型造血细胞正常，明显的纤维化时伴骨质硬化。Ⅲ型造血细胞增生低下而存在巨核细胞造血岛及其群体，显著的纤维化及骨质硬化。Ⅰ型生存期约10年，其他两型低于2年。骨髓造血细胞与Hb水平之间明显相关（$P<0.01$），71%的骨髓增生正常和减低者Hb＜100g/L，而骨髓增生明显者79%的患者Hb＞100g/L，但骨髓改变与预后无关，并认为骨髓组织学对于预后的影响尚有争议。

PMF患者骨髓组织学变化差异很大，骨髓纤维化程度与疾病进展、生存长短无明显相关性，与肝脏、脾脏肿大及髓外造血也无相关性。Mesa等研究了114例PMF患者骨髓血管新生状况与临床表现的相互关系，发现70%的患者骨髓微血管密度增加，但与骨髓纤维化程度无关，而与骨髓巨核细胞聚集同时存在。有中度或重度微血管密度增加的患者，其MS（58.6个月）显著短于无或轻度增加的患者（155个月）。多因素分析显示骨髓血管新生程度与脾脏大小呈正相关。骨髓血管新生、窦内造血的增加，可能促进脾脏髓外造血，血管新生

可成为疾病活动性和髓外造血进展的观察指标，也给使用抗血管新生药物治疗PMF提供了依据。

Kvasnicka等统计了250例PMF的平均生存期为58个月，通过单变量分析表明Mfo、MFl比MF2、MF3有更长的生存期。

Thiele等论证了纤维化前期比纤维化期的预后好，纤维化前期的中位生存期为l29个月，而纤维化期的中位生存期为36~58个月。

五、免疫学

外周血$CD34^+$细胞水平是一项反映PMF疾病进展和对治疗反应的指标。流式细胞术检测发现PMF患者外周血$CD34^+$细胞数（301.9×10^6/L）显著高于正常人（0.25×10^6/L），且$CD34^+$细胞数随着骨髓纤维化的进展而增高，并与生存期短、转白相关。外周血$CD34^+$细胞$>300\times10^6$/L的患者，有50%的患者可能在11个月内进展为白血病。$CD34^+$细胞数与脾脏大小呈正相关，特别是药物治疗后可据此观察病情的进展和对治疗的反应。外周血$CD34^+$细胞增高可能是由于骨髓血管新生亢进，导致$CD34^+$细胞从骨髓释放增加。

六、细胞遗传学

PMF患者染色体异常的发生率为30%~50%，常见的核型改变有13q-、20q-、+8、部分+1q，也可见7q-和12P-，少数患者（7%）有复合染色体异常。染色体分析与预后的关系亦因PMF遗传学研究较少而不确定。有人认为染色体核型异常患者预后不佳，特别是7q-和12P-与生存期短显著相关。值得注意的是，在Duprize预后积分低危组中，正常核型患者中位生存期为112个月，而异常核型患者中位生存期仅50个月，差异有显著性。此外，在异常核型患者转化为白血病的报道中，转变为白血病的9例患者中8例有核型异常。Lawler等观察结果认为，单克隆1号染色体易位、单克隆5q-、单克隆8三倍体型、13q-及单克隆20q-预后好，中位生存期7.5年左右。Ph'易位、-7和7q-预后差，中位生存期近2年。同时具备以上两种类型者预后不明。核型正常者预后一般，中位生存期近4.5年。

七、分子生物学

Kralovics 等报道，携带 JAK2V617F 突变的骨髓纤维化患者，预后较差，具有更高的骨髓纤维化发生率及出血和血栓形成倾向，但机制未明。

八、其他

PMF 患者的血清原胶原蛋白Ⅱ的氨基末端前肽（P Ⅱ NP）水平增高，化疗后，P Ⅱ NP 可降低。血清 P Ⅱ NP 水平的增高预示 PMF 的病情恶化。

九、综合因素分析

近年陆林等认为 PMF 患者的预后差异较大，生存期从数月至数十年。常规治疗几乎对生存期无明显改善，最近研究证实异基因造血干细胞移植（allogene haemopoietic stem cell transplant，allo-HSCT）是可望治愈 PMF 的方法。一般认为 45 岁是这类患者进行 allo-HSCT 的年龄上限标准。他们分析了 56 例年龄≤ 45 岁的 PMF 患者的临床特征和实验室参数，确定影响生存期的预后因素，单因素分析结果显示外周血 Hb ＜ 100 g/L、BPC ＜ 100×10^9/L、WBC ＜ 10×10^9/L、有全身症状及从发病到诊断间隔时间≤ 6 个月是影响患者生存期的危险因素；多因素分析显示 Hb ＜ 100g/L 和有全身症状与生存期短显著相关，以是否同时具有 2 项不良指标为标准将患者分为高危组和低危组，高危组患者生存期（16 个月）明显短于低危组患者（88 个月）（P ＜ 0.01）。从而得出结论：对 45 岁以下 PMF 患者，Hb ＜ 100g/L 和有全身症状是生存期短的预后不良因素，用此 2 项指标可将患者分为高危组和低危组，高危组患者生存期短于 3 年，而低危患者生存期可长达 10 年以上。对年龄≤ 45 岁的预后差的高危患者选择 allo-HSCT 治疗，有望延长其生存期。

诊断时一般状态差、严重贫血、血小板减少和 / 或伴出血倾向、不明原因的发热或消瘦、骨髓病理属纤维化期，以及伴染色体核型异常等，均为不良预后因素。

十、预后与治疗方案选择

原发性骨髓纤维化是一种进展缓慢的慢性疾病。Allo-HSCT 是惟一可能的

治愈方法，但不适于大多数 PMF 患者。因此，PMF 的治疗旨在对症治疗和改善患者的生活质量。最近，Tefferi 等提出了依据患者年龄和预后危险度选择治疗方案的原则：①低危患者不予治疗，进行观察。②年龄＜45 岁的高危患者，可行 allo-HSCT。③年龄≥45 岁的高危患者，选择非清髓 allo-HSCT 或 auto-HSCT。④中危患者，根据危险因素的多少，选择适当的治疗方案。⑤对于非移植治疗的患者，贫血的初始治疗可用雄激素和泼尼松联合，或小剂量反应停和泼尼松联合，对自身 Epo 水平＜100 U/L 的患者可同时加用 Epo 治疗。有症状的巨脾患者可首选羟基脲。对药物治疗无反应的早期患者可考虑脾切除。

第二节　转归

一、相关疾病

心血管疾病、继发性肿瘤和急性白血病是常见的相关疾病。继发性肿瘤也包括恶性淋巴瘤，其发生与以前是否进行过放疗、化疗无关。同样，在没有接受过放疗、化疗的患者中也可发生急性白血病（5%~20%）。最多的是转化为急性髓细胞白血病，急性巨核细胞白血病和急性淋巴细胞白血病则少见。在心血管疾病中，有血栓栓塞史的患者常累及心脏，有些有明显的瓣膜病，肺动脉高压也相对常见。其他相关疾病有血栓栓塞、肾结石、系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）和淀粉样变性等。

二、转归

原发性骨髓纤维化的死因包括感染、出血、血栓形成，及转化为急性白血病。感染性并发症除细菌所致者外，结核病也较常见，且可加重骨髓纤维化，二者可互为因果。急性白血病的转化率为 10%~25%，但有报告真正的转化率仅 8%。绝大多数转化为 AML，仅极少数转化为急性淋巴细胞白血病（ALL）。转化为急性白血病后常对抗白血病药物耐药，治疗反应差，缓解率低，大多在 3~6 个月内死亡。另有少数病例因严重贫血死于贫血性心脏病、心力衰竭。还有少数

死于肾、肝功能衰竭的报告。

参考文献

1. Ansell SM.Hodgkin lymphoma：2014 update on diagnosis，risk-stratification，and management. Am J Hematol. 2014，89（7）：771-779.
2. 陆林，肖志坚，陈辉树，等 . 56 例 45 岁以下原发性骨髓纤维化患者的临床特点和预后分析 . 中华血液学杂志 . 2005，26（5）：281-283.
3. 张丹凤，潘崚 . 原发性骨髓纤维化诊疗进展：第 19 届欧洲血液学会年会报道 . 白血病·淋巴瘤 . 2014，23（9）：525-529.
4. Reilly JT，McMullin MF，Beer PA，et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. Br J Haematol. 2012，158（4）：453-471.
5. Biamonte F，Pieri L，Rotunno G，te al. Impact of prognostically detrimental mutations（ASXL1，EZH2，SRSF2，IDH1/2）on outcomes in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in COMFORT Ⅱ . Blood. 2013，122（1）：107.
6. Guglielmelli P，Biamonte F，Rotunno G，et al. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT- Ⅱ study. Blood. 2014，123（14）：2157-2160.
7. Vannucchi AM，Lasho TL，Guglielmelli P. et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. Leukemia. 2013，27（9）：1861-1869.
8. Tefferi A，Guglielmelli P，Lasho TL，et al. CALR and ASXLI mutitions-based molecular prognostication in primary myelofibrosis：an international study of 570 patients. 2014，28（7）：1494-1450.
9. Cervantes F，Dupriez B，Pereira A，et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009，113（13）：2895-2901.
10. Passamonti F，Cervantes F，Vannucchi AM，et al. A dynamic by the IWG-MRT（International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment）. Blood. 2010，115（9）：1703-1708.
11. Gangat N，Garamazza D，Vaidya R，et al. DIPSS plus：a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype，platelet count，and transfusion status. J Clin Oncol. 2011，29（4）：392-397.
12. Hagop K，Kiladjian JJ，Gotlib J，et al. A pooled overall survival analysis of the COMFORT studies：2 randamized phase 3 trails of ruxolinitib for the treatment of myelofibrosis. Blood. 2013，122（16）：2820.
13. Cervantes F，Pereira A，Esteve J，et al. Identification of 'short-lived' and 'long-lived' patients at presentation of idiopathic myelofibrosis. Br J Haematol. 1997，97（3）：635-640.
14. Dupriez B，Morel P，Demory JL，et a1. Prognostic factor in agnogenic myeloid melaplasia：a

report on 195cases with a new scoring system. Blood. 1996，88（3）：1013-1018.

15. Manoharen A. Primary myelofibrosis：a clinical review. Int J Heamotal. 1998，68（4）：355-336.
16. Kvasnicka HM，Thiele J，Werden C，et al. Prognostic factors in idiopathic（primary）osteomyelofibrosis. Cancer. 1997，80（4）：708-719.
17. Thiele J，Pierre R，Lmbert M，et al. Chronic Primary myelofibrosis. Chronic myeloProliferative disease，unclassifiable. in：Jaffe ES，Harris NL，Stein H，et al，eds. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon，France：IARC Press. 2000：35-38.
18. Thiele J，Kvasinicka HM，Zankovich R，et al. Clinical and morphological criteria for the diagnosis of prefibrotic idiopathic（primary）myelofibrosis. Ann Hematol. 2001，80：160-165.
19. Thiele J，Kvasinicka H M，Zankovich R，et al. Early stage idiopathic（primary）myelofibrosis-current issues of diagnosis features. Leukemia and Lymphoma. 2002，43（5）：1035-1041.
20. 陆林，肖志坚，韩忠朝．原发性骨髓纤维化的预后因素及治疗研究现况．中华血液学杂志．2004，25（11）：703-704.
21. Hasoelbalch H，Janker P，Horsiev-Petersen K，et al，Procollagen type Ⅲ aminoterminal peptide in serum in Primary myelofibrosis and allied conditions：relation to disease activity and effect of chemotherapy. Am J Hematol. 1990，33（1）：18-26.
22. Kralovics R，Passamonti F，Buser AS，et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005;352（17）：1779-1790.

第十章　继发性骨髓纤维化

继发性骨髓纤维化可由各种不同病因引起的一组骨髓纤维组织增生而影响了造血功能的疾病。其临床症状、体征及有关的实验室检查均明显有别于原发性骨髓纤维化。

第一节　病因与发病机制

继发性骨髓纤维化是指各种不同病因引起骨髓中纤维组织增生，从而影响造血功能的一组疾病。一般认为继发性骨髓纤维化均有明确的疾病所致，引起骨髓纤维组织增生的病因可分为化学因素、物理因素、感染、肿瘤、自身免疫性疾病、甲状旁腺功能减退、甲状旁腺功能亢进等。其中部分病因引起骨髓纤维化的机制仍很不清楚，部分继发性骨髓纤维化的发病是否与患者原有造血干细胞或间质干细胞的内在缺陷，或过敏体质因素的存在有关，也需进一步研究。现将综合国内外文献报道，引起骨髓纤维组织异常增生的病因列表，见表10-1。

表 10-1　继发性骨髓纤维化的病因分类表

病因	病名
化学因素	长期接触苯、四氯化碳、二氧化钍等中毒
物理因素	电离辐射等引起放射病
感染	全身播散性结核、败血症、梅毒等

病因			病名
肿瘤	血液系统肿瘤		慢性粒细胞白血病、急性白血病、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、急性巨核细胞白血病、慢性嗜酸细胞白血病、多毛细胞白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症等
	非血液系统肿瘤		溃疡病癌变、胃癌、肺癌、乳腺癌、睾丸横纹肌肉瘤、恶性黑色素瘤等骨髓转移癌、神经母细胞瘤、神经纤维瘤
自身免疫系统疾病			系统性红斑狼疮、系统硬化症、慢性溶血性贫血、血管免疫母细胞性淋巴结病
其他			再生障碍性贫血、高嗜酸细胞增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征、灰色血小板综合征、肾功能衰竭、硅肺病、佝偻病、结节性多动脉炎、甲状腺功能异常、维生素 D 代谢紊乱引起的疾病

在引起继发性骨髓纤维化的各种原发疾病中，多数文献报道基本一致，恶性肿瘤占绝大多数，其中以慢性粒细胞白血病最为多见，其次为骨髓转移癌。在各种原发病中，又以血液系统疾病居多。李华珠等统计 330 例骨髓纤维化，其中继发性骨髓纤维化 188 例，其原发病以慢性粒细胞白血病 103 例（54.7%）最多见，其次为骨髓转移癌 20 例（10.6%），其他疾病据所占比例由多到少依次为急性非淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征、真性红细胞增多症、淋巴瘤、再生障碍性贫血、骨髓坏死、多发性骨髓瘤、急性淋巴细胞白血病、恶性组织细胞病等。除骨髓转移癌外，其他非血液系统疾病较为少见，仅见个案报道。现从化学、物理、肿瘤及其他几个方面予以阐述。

一、化学因素

与苯、四氯化碳等脂溶有机化学溶剂长期接触可能产生与原因不明髓外造血相似的临床及血液学表现。也有报道与氟的接触中毒有关，氟中毒骨病可并发骨髓纤维组织增生。Rawson 等于 1941 年报告 5 例长期接触苯及 1 例长期接触四氯化碳的骨髓纤维化患者，接触史都长达数年以上，最长 1 例接触苯达 26 年。近年已无化学因素致骨髓纤维化病例报道，所以尚缺乏系统的观察与研究。

二、物理因素

电离辐射可致骨髓纤维化，据统计曾受原子弹爆炸影响比没受原子弹爆炸影响者的发生率更高 4.5 倍。1945 年日本广岛有 10 例患者因受到原子弹爆炸影响发生骨髓纤维化伴髓样化生，其中 6 例因合并症死亡，病理解剖证实为典型的骨髓纤维化；3 例已转化为白血病的骨髓纤维化；1 例为慢性粒细胞白血病合并骨髓纤维化。近年亦无电离辐射致骨髓纤维化报道。

三、感染

以感染作为继发性骨髓纤维化病因的报道较少，主见于结核病，其他如败血症、梅毒及骨髓炎等感染性疾病亦有继发骨髓纤维化病例，但极为少见，近期尚未见文献报道。

早在 1933 年 Smile-Weil 等提出结核病可能为骨髓纤维化的致病原因。其后至 20 世纪 60 年代，国内外均有播散性结核发生骨髓纤维化或结核性骨髓纤维化的报告，但极为少见。患者的结核病变常累及肺、胸腔、心、肝、胰、淋巴结、骨髓等脏器组织；胸骨、肋骨、脊柱等部位的骨髓均可为纤维性结缔组织所替代；脾、肝、淋巴结等均可有髓外造血现象。有人总结结核引起继发性骨髓纤维化有发病年龄轻、高热、脾肿大程度轻、淋巴结肿大较明显等特点。患者的结核病变严重而播散，病程较短促。也有作者诊断结核病是晚期原发性骨髓纤维化的并发症。近年国内有 2 例老年男性病例报告，邓晓林报告 1 例老年男性结核性骨髓纤维化患者，骨髓组织活检为骨髓纤维化中期，经临床抗结核治疗效果明显，且该患者实验室检查及体征均恢复正常，组织学活检证明骨髓纤维化消失，提示积极治疗原发病，骨髓纤维化可消失。陈松峰亦报告 1 例重症肺结核致骨髓纤维化老年患者 1 例，经抗结核治疗，肺结核好转，但贫血严重，需依靠输血维持生命。结核性骨髓纤维化的预后与结核感染严重程度、纤维化程度、分期似有一定关联性，有待于临床进一步观察研究。

结核继发骨髓纤维化致病机理较复杂。Viallard JF 等提出，转化生长因子 -β（TGF-β）可能与该病致病过程有关，实验表明，结核分枝杆菌可导致血液中单

核细胞合成和分泌 TGF-β，而 TGF-β 可以促进间质细胞和成纤维细胞的增生，同时降低间质蛋白酶的合成，并且可以诱导成纤维细胞聚集到感染部位，导致骨髓纤维化的形成。

四、肿瘤

李学军等回顾性分析 110 例继发性骨髓纤维化患者的病因，发现慢性粒细胞白血病、转移性肿瘤、急性白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤及骨髓增生性疾病等是继发性骨髓纤维化常见的血液系统疾病原因。认为继发性骨髓纤维化的发生可能与骨髓中异常细胞的增生或浸润有关，治疗原发疾病可使骨髓纤维化减轻。

（一）慢性粒细胞白血病

慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化多见于疾病的急变期或加速期，亦见于慢性期。文献报道 72% 的 Ph（+）CML 患者骨髓活检存在不同程度的继发骨髓纤维化。临床表现除一般新陈代谢亢进症状（如头昏、乏力、消瘦、盗汗等进行性贫血）外，脾肿大较慢性粒细胞白血病更为突出，可能与髓外造血有关，故临床上发现脾肿大，白细胞增高不剧烈，外周血见到幼红细胞、幼粒细胞，骨髓干抽或骨穿发现骨质较硬穿刺困难，或骨髓多次穿刺均稀释时应考虑继发骨髓纤维化的可能性。Gralinick 等认为本病预后差，平均生存期 4~9 个月，急变出现早。但 Clongh 报道 45 例慢粒合并骨髓纤维化者的生存期最长达 30 年。王宝珍等观察 44 例慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化患者，认为此类病人不一定全部预后差，也不提示立即恶化急变，但在病程中骨髓纤维化加重常提示预后不良，因此连续骨髓活检病理随访有提示预后价值。李秀兰等认为慢粒合并骨髓纤维化在慢性期发现一般预后较好，但在加速期或急变期时常预后不良，恶化加速。

（二）急性白血病

急性白血病作为继发骨髓纤维化病因，所占比例低于慢性粒细胞白血病、骨髓转移癌，有人发现 53%的急性淋巴细胞白血病（ALL）及 30%的急性髓系白血病（AML）发生骨髓纤维化。Manobaran 观察到 ALL 及 AML 病人骨髓纤维化的发生率分别高达 75% 及 72%。

屠立明等分析总结了16例继发骨髓纤维化的小儿白血病，其中急性淋巴细胞白血病（ALL）12例；8例外周血白细胞＜3.0×10^9/L。肝肿大10例，肋下＞3cm（3~14cm）；脾肿大10例，肋下＞2cm（2~11cm）；5例骨髓涂片与切片增生度不相符（相差2~5个级别），4例骨髓涂片未达白血病诊断标准；早期用不同药物化疗后骨髓变化相差较大。提示小儿白血病伴继发性骨髓纤维化以ALL多见；肝脾肿大严重而血WBC少的急性白血病要注意伴继发性骨髓纤维化；早期化疗药物的不同对疗效关系密切；骨髓活检对此病的诊断及疗效评价有重要价值。赖冬波等经进一步观察认为骨髓纤维化是判断小儿急性白血病预后的一个重要指标，骨髓纤维化程度越高预后越严重。出现这种现象的机制可能与导致患儿出现白血病细胞增生的因素，同时亦刺激纤维细胞的增生有关。由于纤维细胞的增生使骨髓正常造血组织的进一步减少，当大剂量化疗后大量白血病细胞被杀死，有骨髓纤维化的患儿造血组织的恢复不如无骨髓纤维化的患儿，使化疗难于坚持而影响疗效。因而在临床上出现这种死亡率差异性。提示我们在治疗白血病前应了解患儿骨髓纤维化的程度，以便对预后做出较为准确的预测。

曾有人报道白血病继发的骨髓纤维化与化疗有关。化疗后的病人可因单核细胞、巨噬细胞及粒细胞释放的胶原酶降解纤维组织，而使纤维化消散。

（三）骨髓增生异常综合征

1981年由Sultan等首先报告骨髓增生异常综合征（MDS）伴骨髓纤维化病例，以后国内外陆续有报道，1991年FrIsch等发现495例DMS骨髓活检表现有7型，其中6%为MDS伴骨髓纤维化。这类病例有两种情况，一种为首先诊断为原发性MDS，病程发展过程中出现骨髓纤维化，另一种为就诊时即诊断为MDS伴骨髓纤维化，Imbert等报告MDS在诊断时MF的发生率为30%~72%。于是20世纪90年代早期文献中一度将这类病例称为骨髓增生异常骨髓纤维化综合征（Myelodysplasia/Myelofibrosis Syndrome，MDS/MF），并将其作为MDS的特殊亚型，因具有异质性，有的为原发性MDS伴骨髓纤维化，有的具有MDS和骨髓增殖性疾病特点，所以也可能为MDS与MF的中间型。

至90年代末，各文献均将骨髓增生异常综合征作为继发性骨髓纤维化的一个的病因来分析，其中RA、RAEB、RAEB-t、CMML各型均可见到。李学军统

计 110 例继发性骨髓纤维化患者，MDS 占所有病因的 9. 1%。其特点为全血细胞减少，两系或一系减少，幼红、幼粒血象，肝脾多不肿大，骨髓常干抽，骨髓活检有明显纤维化，多为网硬蛋白或早期即有胶原纤维化，三系细胞均有明显病态造血。发生骨髓纤维化机制，可能与巨核细胞病态生成，分泌血小板衍生生长因子（PDGF）和生长转化因子（TGF）β 刺激成纤维细胞增生，以及血小板Ⅰ V 因子抑制胶原酶有关。

（四）骨髓转移癌

非血液系统恶性肿瘤骨髓转移癌继发骨髓纤维化所占比例较高，仅次于慢性粒细胞白血病，国内外均可见报道，如溃疡病癌变、胃癌、肺癌、乳腺癌、睾丸横纹肌肉瘤、恶性黑色素瘤等恶性肿瘤骨髓转移癌，除原发病临床表现外，均出现贫血，有否肝脾肿大报道不一。导致骨髓纤维化机制可能是肿瘤细胞毁灭了骨髓造血组织；使骨髓产生纤维化、硬化反应的结果。

（五）其他

骨髓增殖性疾病（真性红细胞增多症、原发性血小板增多症）、20%~30% 的慢性淋巴细胞白血病、8%~30% 的多发性骨髓瘤、恶性组织细胞病、霍奇金病（Hodgkin disease，HD）、非霍奇金恶性淋巴瘤（non-hodgkin's lymphoma，NHL）、骨髓坏死、慢性嗜酸性粒细胞白血病（Chronic eosinophilic leukemia，CEL）继发骨髓纤维化在国内外文献中均有报道，病例较前述恶性血液病少见，其中以骨髓增生性疾病略多见。国内尚有罕见病急性网状细胞样毛细胞白血病继发骨髓纤维化 1 例报告。

偶有报道神经母细胞瘤、神经纤维瘤继发骨髓纤维化。

五、其他

自身免疫性疾病（如系统性红斑狼疮、系统性硬化症、血管免疫母细胞性淋巴结病等）、其他血液系统疾病（再生障碍性贫血、高嗜酸细胞增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征等溶血性贫血、灰色血小板综合征等）、肾功能衰竭、肾淀粉样变、肝硬化、席汉氏综合征、硅肺病、佝偻病、结节性多动脉炎、甲状腺功能异常、维生素 D 代谢紊乱引起的疾病等均有病例报告可继发性骨髓纤维

化。但骨髓纤维化是否由原发病所致，或属并发症，有待进一步研究探讨。现仅阐述病例数较多或有一定深入研究的疾病。

（一）系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮（SLE）是一种可累及全身各器官系统的自身免疫性疾病，血液系统同样可以累及，美国风湿协会制订 SLE 的 11 条诊断标准中有 4 条是有关血液系统的变化，但骨髓纤维化与 SLE 并存极为少见。自 Lau 等于 1969 年首次报道 1 例 SLE 相关性 MF 以来，到目前为止，文献中仅见 20 例。有关 SLE 继发 MF 的发病机制目前仍未明确，并且 SLE 的病程与 MF 的发生与否亦无明显的相关性，但有证据表明免疫机制异常能够参与 MF 的发生。在 SLE 患者中，其血循环中自身抗体、免疫复合物以及被中性粒细胞吞噬的免疫复合物明显增多，Ts 细胞数量和功能降低，导致 B 细胞功能亢进，产生大量自身抗体，引起免疫复合体型（主要为 DNA- 抗 DNA 免疫复合物）及细胞毒型（主要是抗自身淋巴细胞、红细胞和血小板等细胞毒型抗体）变态反应，造成组织损伤及靶细胞溶解破坏。当骨髓受损功能紊乱时，胶原纤维与巨核细胞及血小板接触，致血小板聚集、脱粒及释放巨核细胞 - 血小板衍化生长因子（PDGF）。后者可刺激原纤维细胞分裂并分泌胶原，导致原纤维细胞增生及胶原沉着，同时产生的血小板第 4 因子可抑制胶原酶的作用，防止新形成的胶原降解，加速了骨髓内胶原沉积，此外，血小板释放的另一种转变生长因子 β（TGF-β）也可刺激原纤维细胞增殖，这些因素综合作用使骨髓纤维化形成。已有报告，采用针对 SLE 首选的皮质激素治疗可使血象明显改善，骨髓中网状纤维消失。在应用肾上腺糖皮质激素治疗后，20 例患者的血常规和骨髓纤维化均有不同程度的改善，甚至完全恢复正常。其中，有 1 例在大剂量激素无效的情况下，应用大剂量静脉免疫球蛋白治疗后，血常规恢复正常，骨髓活检显示骨髓纤维化得到完全纠正。血常规和骨髓纤维化完全恢复正常者有 9 例，占 45%，其余均为血常规和 / 或骨髓纤维化不同程度的改善，其中骨髓纤维化无任何改观者有 6 例，占 30%。

（二）高嗜酸细胞增多症

国内外均见高嗜酸细胞增多症继发骨髓纤维化报道，但罕见。Chusid 所分

析的14例患者中有1例并发MF，Vazquez等用异基因外周血干细胞移植治疗后，骨髓纤维化均见减轻。国内仅见1例报道，不规则发热，四肢疼痛，浅表淋巴结、肝、脾肿大明显，贫血，血小板低下，多部位骨髓干抽，骨髓活检Gomori染色（++），以泼尼松、骨化三醇及干扰素治疗后热退，脾脏明显缩小，骨痛消失。

（三）肾淀粉样变并Budd-Chari综合征

国内王妍春等报道1例肾淀粉样变合并骨髓纤维化、Budd-Chari综合征，国内外未见相关文献报道。经肾穿刺活组织检查，肾组织经刚果红染色证实为淀粉样变，经高锰酸钾孵育不褪色，证明为原发性肾淀粉样变。分析其发病原因：①原发性淀粉样变肾病继发骨髓纤维化和肾病综合征。②无论是骨髓纤维化还是肾病综合征均致血液高凝状态，血栓形成，因长期未治疗，致血栓机化，形成肝短静脉膜性梗阻，血液回流障碍，因淤血而致肝肿大。故经皮腔内血管成型术解除肝短静脉膜性梗阻，氮芥等免疫抑制剂以及加强抗凝、溶栓治疗，患者病情明显好转，追踪观察2年余病情基本稳定。

（四）慢性粒单核细胞白血病并Sweet综合征

庄静丽报道1例患者，以发热、头面部及四肢疼痛性皮疹起病，手背出现脓泡/大水泡样皮肤损害。多次骨穿干抽，骨髓活检针吸取骨髓液涂片：增生明显活跃，以粒、单系增生为主，中性粒细胞颗粒减少，原始细胞0.04，早幼粒细胞0.02，幼单核细胞0.05，单核0.33。骨髓染色体检查：未见异常核型；BCR/ABL融合基因阴性。骨髓活检：骨髓组织为形态较为一致的异形细胞所取代。网染：网状纤维增生，占30%。临床诊断为骨髓增生异常/骨髓增殖性疾病-CMML，合并Sweet综合征及骨髓纤维化。该从确诊CMML到进展为急性粒单细胞白血病时间仅40天左右，生存时间8个月。

有些疾病如骨髓炎、纤维性骨炎（osteitis fibriosos）、肾病性骨营养不良（rinal osteodystrophy）、变形性骨炎（Paget's disease）、氟中毒骨病等均可并发骨髓纤维组织增生，但其病理改变不足以产生明显的造血功能障碍和骨髓外造血。

第二节 临床表现

继发性骨髓纤维化的临床特征为兼有原发病及骨髓纤维化的临床症状和体征。本病不但有程度不一的骨髓纤维化、造血障碍、髓外造血的临床特点，还有原发病引起的相应的全身及局部的临床特点，而且原发病的症状及体征往往较显著且较早出现，从而掩盖了骨髓纤维化的临床表现。继发性骨髓纤维化患者脾脏肿大的发生率较低，程度较轻，外周血不一定出现幼稚红细胞、幼稚粒细胞。

第三节 实验室检查

一、外周血

继发性骨髓纤维化血象表现为贫血，红细胞大小不一，网织红细胞轻度增高，外周血分类可出现幼稚红细胞、粒细胞，白细胞和血小板计数通常正常或接近正常。

二、骨髓病理

继发性和原发性骨髓纤维化骨髓病理的区别，在于继发性骨髓纤维化应存在原发病的病理变化，一般来说，骨髓纤维化细胞期时容易区别原发与继发性骨髓纤维化，原发性者，粒、红、巨三系细胞增生，粒、红系各阶段比例大致正常，并常有淋巴细胞、浆细胞存在。继发性者各自有原发病的形态特征，如慢性粒细胞白血病、原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、结核及转移癌等。但胶原期和硬化期时两者从组织学上则难以区别了。例如除骨髓纤维硬化外，还见到破骨及成骨是符合继发性骨纤的表现。除骨髓增殖性疾病外，其他继发性骨髓纤维化巨核细胞较少见或缺乏。另原发性骨髓纤维化在肝脏等髓外造血器官组织中往往表现有三个系列造血细胞的全面造血，而继发性骨髓纤维化大多表现为一个系列的髓外造血。

近年黄艳等观察了36例原发性骨髓纤维化和69例继发性骨髓纤维化的骨髓形态学并进行了比较，原发性骨髓纤维化网状纤维染色多数为（+++）至（++++），程度，由于纤维化程度高，骨髓抽取时“干抽”明显，骨髓涂片多表现为稀释；而活检则表现为纤维组织广泛增生，粒、红、巨核细胞三系造血细胞显著减少，增生以低下或极度低下为主。继发性骨髓纤维化网状纤维染色显示多数只是达到（++）程度，仅部分区域达到（+++）程度，故纤维化程度较原发骨髓纤维化的程度低，因而骨髓抽取较为顺利。另外，由于继发性骨髓纤维化受原发疾病的影响，其引起原发疾病的恶性细胞增生异常活跃，继发性骨髓纤维化的骨髓活检的增生情况都较原发骨髓纤维化活跃。

1. 转移性骨癌

转移性骨癌的原发部位及骨髓等受癌细胞浸润组织的活检及涂片检查，亦应有与原发肿瘤相同的癌细胞；转移癌所引起的继发性骨髓纤维化除可见癌巢周围纤维组织增生外，常有溶骨现象，骨小梁变细，虫蚀样缺损及新生骨或骨样组织形成。

2. 结核

全身播散性结核引起的骨髓纤维化，在肺、淋巴结、脾脏、骨等应有干酪样坏死的结核病理表现。

3. 骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征骨髓组织纤维化多见于细胞期的病例，尚未见胶原期及硬化期者，造血细胞增生活跃，可见三系病态造血，粒系原始及早幼粒细胞较多，可见ALIP现象，红系增生减低，增生活跃者以原幼红细胞为主，巨核细胞明显增多，形态异常，有小巨核，单圆核等巨核细胞。纤维组织增生，网染（+++）。

4. 淋巴瘤

淋巴瘤浸润骨髓继发骨髓纤维化时，骨髓组织除有淋巴瘤细胞外，还见呈灶性分布的纤维组织，有时一部分区域淋巴瘤细胞弥漫性增生，另一区域仅见纤维组织增生，骨样组织增生或纤维化骨，骨内膜细胞转化为纤维细胞和成纤维细胞。近年黄燕等发现淋巴瘤继发骨髓纤维化骨髓侵犯时瘤细胞密集部位网状纤维较多，瘤细胞较少部位网状纤维较少，呈不均匀分布。

5. 慢性粒细胞白血病

慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化时，可见巨核细胞数量增多，网状纤维多呈广泛均匀的网状分布。

三、影像学检查

转移性骨癌既有破骨，也有新骨的形成，血清碱性磷酸酶多增高，X 射线可见有广泛溶骨表现。慢性苯中毒和放射病也各有其骨质受损的相应改变。

贾鹏等对 9 例有典型的骨损害的继发性骨髓纤维化患者，行 99 m Tc-MDP 骨显像检查，其中慢性粒细胞白血病 2 例，骨髓增生异常综合征 1 例，多发性骨髓瘤 4 例，真性红细胞增多症 2 例，99 m Tc-MDP 骨显像显像特点均为全身多发性面积较大的不规则放射性浓聚影，符合本病的骨显像特点，亦符合骨髓纤维化症患者其骨骼代谢旺盛（尤其关节附近），局部骨血流量显著增加，晚期，可能由于纤维化的骨髓很大一部分转化为骨，通常会出现骨硬化的病理学特点。

四、诊断标准

继发性骨髓纤维化的实际发生率可能高于目前临床诊断率，所以应高度重视继发性骨髓纤维化的诊断。对所有血液系统恶性肿瘤作骨髓活组织检查；对已经进行了多疗程化疗的实体肿瘤，当出现临床难以解释的贫血症状和体征时应积极作骨髓活组织检查；出现原发病不能解释的乏力、骨痛、肝脾淋巴结肿大，应考虑本病的可能；对已出现 SMF 的原发肿瘤，在进行抗癌治疗时应特别谨慎。

（一）公认的诊断标准

目前尚无统一的诊断标准，但诊断可基于下列各点：

1. 继发性骨髓纤维化应有较明确的基础病因、病史的存在。例如，慢性骨髓增生症（慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症）、肿瘤（急性白血病、恶性淋巴瘤、恶性组织细胞病、骨髓转移癌等）、化学中毒（苯、四氯化碳、氟、磷）、放射病、感染（结核、梅毒、骨髓炎、败血症）及其他疾病（肾病性佝偻病、维生素缺乏、甲状旁腺功能亢进及甲状旁腺功能减退、系统性肥大细胞增多症、灰色血小板综合征）等的病史和相应的临床表现。

2. 有骨髓纤维化的表现，如：进行性贫血、消瘦、乏力、脾肿大引起的左上腹胀等。

3. 有髓外造血的表现，如：脾、肝、淋巴结进行性肿大。

4. 外周血出现幼红细胞性贫血、幼粒细胞性贫血。

5. 骨髓穿刺可呈干抽，骨髓活检证实为骨髓纤维组织增生。

6. 发病年龄一般较原发性骨髓纤维化小。

7. 病因治疗有效，可使部分原发病引起的症状消失，骨髓纤维组织增生减少或消失。

有学者发现，患者尿中的羟脯氨酸测定，有助于区别肿瘤伴继发性骨髓纤维化和原发性骨髓纤维化。前者患者尿羟脯氨酸含量增高，而后者及由非肿瘤继发的骨髓纤维化患者尿羟脯氨酸含量在正常范围内。

（二）意大利骨髓纤维化研究协作组诊断标准（1999 年）

意大利骨髓纤维化研究协作组（Italian Cooperative Study Group on Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia，ICSG on MMM）制定的原发性骨髓纤维化诊断标准（1999 年）中，符合下列条件者，可诊断为继发性骨髓纤维化。

1. 脾肿大情况下 2 项必备条件 + 任何 2 项非必备条件。

2. 无脾肿大情况下 2 项必备条件 + 任何 4 项非必备条件。

第五节　治疗

继发性骨髓纤维化的治疗可分为针对基础病因及骨髓纤维化两个方面的治疗，应根据不同的致病原因及其产生的症状采取相应的治疗措施，如治疗结核、抗肿瘤的化学治疗；有血细胞减少的也应给予相应的治疗；有接触化学或放射等物理可疑因素的，应立即停止再接触。本章节着重于骨髓纤维化方面的治疗。

一、慢性粒细胞白血病并发骨髓纤维化的治疗

（一）干扰素 -α

干扰素 -α（IFN-α）已成为 CML 一种重要的治疗方式，它可使大部分病

人得到血液学缓解，并可使50%的病人得到细胞遗传学缓解。IFN-α 治疗对CML 并发骨髓纤维化的影响尚不清楚。到目前为止，唯一已发表的研究表明，在少数未经选择的病人中，与白消安治疗的病人相比较，IFN-α 可使骨髓纤维化进展的速度明显加快。这意味着 IFN- 对骨髓微环境和 / 或促进纤维化存在不利的影响。IFN-α 治疗期间，ph 染色体阳性细胞的显著减少与延长的生存期有关。而IFN-α 治疗有效的病人进行性骨髓纤维化的假说与患者外周血、骨髓正常化相矛盾。Wilhelm 等在 IFN-α 治疗有效的慢性期 CML 患者中，研究其对骨髓纤维化的影响，41 例慢性期 Ph 染色体阳性的 CML 患者均来自 MD 爱迪生癌症中心诊断后 3 个月内较少或未经治疗的病人，首先均以 IFN-α 500 万单位 /m^2 · d 进行治疗，根据毒性和外周血细胞的变化对剂量进行调整，为发现骨髓纤维化程度的显著变化，治疗至少持续 12 个月以上，以显示 IFN-α 作用于骨髓成纤维细胞影响纤维化的形成。IFN-α 治疗后，结果显示 20% 的骨髓纤维化增加 1 级，54% 未发生变化，而 26% 则减少。即 80% 的患者骨髓网硬蛋白的纤维化并不加重，甚至随着IFN-α 治疗而好转。说明 IFN-α 治疗 CML 患者对骨髓纤维化无加重作用，相反，它可阻止纤维化进展或对治疗前伴有骨髓重度纤维化的患者有改善作用。

（二）甲磺酸伊马替尼

研究表明，甲磺酸伊马替尼对 CML 合并骨髓纤维化者有抗纤维化作用，同时可使巨核细胞减少而趋于正常。Takahari 等用此药治疗 CML 时发现，它可以逆转骨髓纤维化。增多的骨髓巨核细胞产生大量 TGF-β。TGF-β 能促进成纤维细胞的分裂、增殖、提高编码 FN、胶原蛋白 - Ⅰ、Ⅲ和Ⅳ基因的表达，因而能够促使骨髓细胞外基质蛋白的合成；也能抑制类胶原酶的合成，减少细胞外基质成分的降解；还能刺激蛋白酶抑制剂的合成。这些使骨髓细胞外基质成分大量沉积。因此，TGF-β 可能是导致骨髓纤维化的原因。甲磺酸伊马替尼减少了巨核细胞数量，从而逆转了骨髓纤维化 。

Klion 等描述了一组嗜伊红细胞过多综合征的骨髓增生变异体（MHES）的患者。甲磺酸伊马替尼治疗 MHES 患者时，见到骨髓纤维化的显著缓解。这些患者的骨髓有肥大细胞数的增加。其组织纤维化是归因于嗜伊红细胞的组织渗透、成纤维细胞增殖和细胞外基质沉积直接刺激。细胞外基质沉积由嗜伊红颗粒

蛋白和嗜伊红细胞源性纤维生成因子促成。这些嗜伊红细胞源性纤维生成因子包括 TGF-β 和 TNF-α。当肥大细胞涉及纤维化时，它的活性仅次于嗜伊红细胞源性衍生物，如嗜伊红细胞为主的碱性蛋白。这些发现提示，肥大细胞及其与嗜伊红细胞和成纤维细胞的相互作用，在 MHES 纤维化的发病机制上起了重要的作用。有研究提示，纤溶酶是一个嗜伊红细胞 - 肥大细胞 - 成纤维细胞交互作用的关键中介物。在肥大细胞内纤溶酶不仅发挥内分泌作用，也促进成纤维细胞增殖。同时它也是诱导嗜伊红细胞释放 IL-8 的重要引物。MHES 患者在甲磺酸伊马替尼治疗前血清 IL-8 水平显著增高，治疗后明显降低。但是，其他已知的活性嗜伊红细胞分泌的细胞因子无类似表现。

（三）小剂量 HOAP 方案

严峰等采用小剂量 HOAP 方案治疗 17 例慢性粒细胞白血病合并骨髓纤维化患者，其中慢性期 3 例，加速期 8 例，急变期 6 例。方案：Hhar 2～3mg/m^2 · d-，连用 2～3 d；VCR 2 mg/ 周，用 1～2 次；Ara-C 70～100 mg/m^2 · d-，连用 3～5 d 后 Pred 40～60 mg/d，用 1～2 周。如患者症状、体征改善不明显，可间歇多次使用。支持治疗：部分患者化疗后 WBC ≤ 1. 0 × 10^9/L，给予 G-CSF300 Mu 间歇应用，Hb ≤ 60g/L 给予成分输血及止血对症处理。结果 17 例患者中有 7 例达到 CR，其中第 1 个疗程 CR4 例，第 2 个疗程 CR3 例，达 CR 所需时间为 23～49d，8 例加速期和急变期患者转变为慢性期，2 例经治疗后症状、体征得到不同程度的改善。所有患者化疗中、后白细胞均无明显下降，Hb 可维持在 60g/L 以上，WBC 维持在 0. 5 × 10^9/L 以上，PLT 维持在 2. 0 × 10^9/L 以上，未缓解患者骨髓及外周血原始、幼稚细胞始终较高所有患者脾脏均有不同程度的缩小，平均化疗 2～5 d 后脾脏开始缩小，平均 8. 7 d 脾脏缩至最小。 14 例加速期和急变期患者有 7 例生存超过 1 年，其中 1 例已达 1 年 6 个月，4 例已超过 6 个月，另 1 例失访，2 例急变后 5 个月死亡。3 例慢性期患者均长期生存，而未发生急变。17 例患者都不同程度出现恶心、呕吐、脱发等，均为Ⅰ～Ⅱ级，其余有腹泻 4 例，口腔溃疡 5 例，对症处理后能好转。5 例出现顽固性呃逆，停药后消失。所有患者均未出现明显的心、肝、肺、肾等重要脏器损害。造血系统不良反应主要是骨髓抑制，但均较轻微。化疗后 WBC ≤ 1. 0 × 10^9/L 的发生率为 32. 34%，平均在化疗

后第 3~5 天出现，持续时间平均 7d（5~11 d）；PLT ≤ 2.0×10^9/L 的发生率为 47.16%，平均在化疗后第 5 天出现，持续时间平均 10.9d（7~11 d）。采用小剂量 HOAP 方案治疗慢性粒细胞合并骨髓纤维化 17 例，缓解率达到 88.2%，使患者临床症状、体征得到明显改善，短期内取得良好疗效，生存期明显延长，此方案选用作用于不同病期又有协同作用的抗癌药物，兼顾杀伤白细胞和诱导分化两方面的作用，使患者的临床症状、体征得到快速改善，而对骨髓抑制的作用大大减轻。但有关其长期疗效和患者的长期生存有待于进一步追踪观察。

（四）造血干细胞移植

1. 异基因外周血造血干细胞移植　孙兆刚等以异基因外周血干细胞移植治疗慢性粒细胞白血病加速期并骨髓纤维化 1 例，该患者肝脏肋下 2cm，巨脾，下缘于脐下 2cm，过中线 4cm，染色体为：46，XY，t（9；22）（q34：q11），i（17q）。BCR/ABL 融合基因阳性。供者为患者胞妹，HLA 配型，供者与受者 HLA-A、B、DR 抗原完全相合。处理方案：-5、-4 天给予环磷酰胺（CTX）60mg/kg.d-1，-2、-1 天分 2 次全身照射（TBI）总剂量 9Gy，剂量率小于 0.05Gy/min，TBI 时对肺、双眼屏蔽，使双肺、双眼照射剂量分别为 7.5Gy 和 5.0Gy，-1 天脾区加照 0.5Gy。01、02PBSC 输注 MNC 总计为 6.54×10^8/kg。allo-PBSCT 治疗后，染色体转为供者核型，ph’染色体消失，BCR/ABL 基因转阴，肝、脾在 3 个月内相继缩至正常，骨髓检查造血功能重建，仅出现Ⅱ度急性 GVHD 及Ⅰ度慢性 GVHD，60 天复查骨髓其纤维化程度有显著改善，但 10 个月复查血象白细胞尚未恢复正常，造血恢复缓慢。

2. 异基因骨髓造血干细胞移植　薛梅等采用异基因骨髓移植治疗慢性粒细胞白血病加速期合并骨髓纤维化患者 1 例，该患者脾脏明显肿大，AB 线 11cm，AC 线 14cm，MN 线 3cm。血象：白细胞 15.8×10^9/L，嗜酸细胞 1%，嗜碱细胞 10%，中晚幼粒细胞 39%，有核红细胞 6%，血红蛋白 61g/L，血小板 474×10^9/L，网织红细胞 0.032。ph’染色体阳性。骨髓活检纤维组织增生程度为（++++）。供者为患者胞妹，HLA 配型 HLA-A、B、DR、DQ 位点完全相合，供受者混合淋巴细胞培养（MLC）刺激指数在正常范围。预处理方案：-6，-5 分别口服白消安 8mg/kg，-4，-3 分别静滴环磷酰胺 4.0（总量 8.0），-2，-1 全身放疗（TBI），

总量为 8Gy。A11o-BMT 后 26 天染色体：46，XX，未见 ph’染色体。52 天骨髓活检纤维组织增生程度为（+）。说明骨髓移植可以逆转慢性粒细胞白血病继发的骨髓纤维化，亦取得较好疗效，治疗效果与前者接近。造血重建恢复较慢与国内外其他文献报道相似。

Betrz 等采用异基因骨髓移植（a11o-BMT）治疗 16 例 CML 患者，其中 2 例合并骨髓纤维化者均移植失败。Jeanne 等应用 a11o-BMT 治疗 7 例原发或继发性骨髓纤维化患者，在移植后 3～12 个月骨髓纤维化均得到了不同程度的逆转。

（五）中西医结合综合治疗

张育等采用中药配合放疗和干扰素的方法治疗慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化晚期患者 3 例，可使纤维化的骨髓组织重新恢复造血功能，巨脾明显缩小，未见明显的毒副作用，至于能否阻止慢性粒细胞白血病急变的发生，尚难定论。

二、骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化的治疗

潘耀柱等用小剂量放、化疗后输注异基因外周血干细胞（PBSC）临床治愈骨髓增生异常综合征 RA 型继发骨髓纤维化 1 例。半年前予 COAD 方案化疗并自体 PBSC 治疗，病情无缓解。移植前 3 天给予全身照射（TBI）200cCy；CTX40mg/kg·d，-1，-3 天、-2 天；Ara-C 500mg/d，-3 天、-2 天。于移植后第 1 天两次回输异基因外周血造血干细胞（供者为患者姐姐，不全相合），共回输 MNC10. 4×10^8/kg，CFU-GM31. 48×10^4/kg，$CD34^+$ 细胞 29. 4×10^6/kg。环孢素 A（CsA）2mg/ kg·d 持续静滴 -3～21 天，后改口服 4mg/ kg·d 维持预防移植物抗宿主病（GVHD）。甲氨蝶呤 15mg（+1 天），10mg（+3、+5、+9、+11 天）。霉酚酸酯（MMF）2. 0g/d 口服，-3～+28 天。于 +42 天回输供体淋巴细胞 1. 6×10^8/kg，+120 天回输供体淋巴细胞 1. 8×10^8/kg。+150 天骨髓象示病态造血消失，各系比例正常。+210 天骨髓活检示造血细胞增殖活跃，原有 ALIP 及病态造血消失，网硬蛋白纤维（+）。本例异体干细胞未植入，而患者自体造血恢复并获临床治愈，究其原因可能为：①放、化疗方案 TBI 200cGy+CTX+Ara-C 小剂量放、化疗方案对本病治疗可能有效；②输注的异体干细胞及移植后的供体淋巴细胞在患者体内对恶性克隆细胞免疫杀伤，清除了自体中的恶性克隆细胞。因为单纯免疫

抑制或化疗不可能完全清除自体恶性克隆细胞，实际上在既往患者用COAD方案化疗后无效果亦证实了这一点。因此本病例很可能为免疫抑制为主的放、化疗方案和供体干细胞输注及供体淋巴细胞输注联合作用的结果。

白海等应用供者不同的HLA不全相合的二次非清髓性外周血造血干细胞移植成功治疗骨髓增生异常综合征并发骨髓纤维化1例男性患者，该患者36岁，骨髓象见病态造血，活检；基质纤维显著增生，网硬蛋白纤维（+++~++++）。先后应用司坦唑醇、骨化三醇、维A酸及中药等治疗，无明显疗效，依赖输血平均10d输红细胞悬液400mL。曾于2000年12月在某院应用G-CSF动员，收集外周血造血干细胞，行COAD方案（环磷酰胺400mg，d1~4；长春新碱2mg，d1；阿糖胞苷200mg，d1~5；地塞米松40mg，d1~4）联合化疗预处理后行自体外周血干细胞输注（细胞数不详）。2个月后输血间隔时间同治疗前。2001年9月行第一次HLA半相合非清髓性外周血造血干细胞移植（NSCT），供者为其胞姐，48岁；为HLA半相合，ABO血型供受者相同。预处理方案为TBI 20 Gy，-3d；CY40mg·kg-1·d，-3d，-2d；Ara-C 500mg·d，-3d，-2d。输注供者G CSF动员的外周血单个核细胞（MNC）10.4×108·kg-1，CFU-GM31.48×104·kg-1，$CD34^+$细胞29.4×10^6·kg-1。+150d血常规WBC 4.8×10^9/L，Hb 114g/L，PLT 195×10^9/L。骨髓形态：病态造血消失，各系比例正常。移植后+30、+45、+150 d复查骨髓细胞染色体核型均为46，XY[15]/[15]。患者可正常参加工作和生活。2003年11月病情加重，复查血常规WBC1.2×10^9/L，Hb41 g/L。PLT24×10^9/L；脾肿大肋下2cm。于2004年3月行第2次HSCT。预处理方案为氟达拉宾50 mg/d，静脉滴注，-6d~2d；CY2 400mg/d，-3d~2d，供者为患者胞妹，31岁，HLA为一个位点不相合。移植后无GVHD发生，随访至2005年3月，血常规及骨髓检查正常，2次骨髓细胞染色体核型检查均为46，XX，红细胞Rh和MN血型已转变为供者型。

第六节 预后

继发性骨髓纤维化的发生，直接关系到患者的生存期以及原发病对治疗的反

应，继发性骨髓纤维化的病程取决于原发疾病的性质及对治疗是否有效，如病因得以控制或对治疗的反应好、且骨髓功能损害较轻者，病程进展就缓慢，生存期长；相反，如骨髓纤维化继发于广泛转移性癌肿等恶性疾病，则骨髓纤维化病变进展较快，预后较差。

一、慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化

Grdinicr 等认为本病预后差，平均生存期 4~9 个月，急变出现早。但 Clongh 报道 45 例慢粒合并骨髓纤维化者的生存期最长 30 年。多数认为，慢性粒细胞白血病合并骨髓纤维化在慢性期发现一般预后较好，但在加速期或急变期时常预后不良，恶化加速。

姚宇红等进行了 CML 患者各临床分期的 MF 程度及 CD34 表达与预后关系的研究，结果发现，CML 患者骨髓中原始幼稚细胞百分率（CD34 阳性细胞）与预后显著相关。MF 程度往往与 CML 的病期、预后直接相关。慢性期纤维化以（-）为主，加速期以纤维化（-）和轻度纤维化（+）为主，急变期以中度纤维化（++）和重度纤维化（+++）为主，并且，做骨髓纤维化程度与生存时间相关性分析发现，骨髓纤维化（-）的患者（20 例），2.5 年以上的生存率高达 100%；骨髓纤维化（+）的患者，随访 7~8 个月，生存率约为 92%；骨髓纤维化（++）的患者，随访 10 个月，生存率为 47% 左右；而骨髓纤维化（+++）的患者，随访 8 个月，生存率仅为 47% 左右。骨髓纤维化（-）组与其他 3 组分别比较，有显著性差异（$P < 0.01$）。MF 的程度与生存期相关，有统计学意义（$P < 0.01$）。

二、其他

其他恶性血液病继发骨髓纤维化常与原发病的病情、预后亦有一定关系。如急性白血病伴重度骨髓纤维化者预后较差：骨髓转移瘤伴骨髓纤维化多属晚期表现：骨髓增生异常综合征伴骨髓纤维化者较不伴骨髓纤维化者生存期短，转为白血病者较多见。骨髓纤维化的治疗多应用 1，25（OH）$_2$ 维生素 D_3。急、慢性白血病并骨髓纤维化者在化疗或配合骨髓移植取得成效后有骨髓纤维化逆转者，然

总的说来，有效率并不高。

徐燕红分析了19例继发于恶性肿瘤的SMF患者从确诊SMF到死亡的时间，前列腺癌发生骨髓转移时合并SMF生存期为6个月和4年，而其他实体肿瘤则不足半年。血液系统肿瘤合并SMF时其生存期为3个月到3年。

赖冬波等对小儿急性白血病预后与骨髓纤维化的关系进行了分析，在76例中，63例有不同程度的骨照纤维化。治疗病人40例中31例有MF，死亡21例.无MF9例，死亡仅2例。在63例MF中，严重MF13例，死亡12例，而轻-中度MF 50例中死亡27例。在有治疗条件下，有骨髓纤维化的儿童急性白血病患者其死亡率远高于无骨髓纤维化者。患儿骨髓纤维化程度越高其死亡率越高，且两组的死亡率比较有统计学意义。说明骨髓纤维化是判断小儿急性白血病预后的一个重要指标，骨髓纤维比程度越高预后越严重。

参考文献

1. Viallard JF，Parrens M，Boiron JM. el al. Reversible myelofibrosis induced by tuberculosis. Clin IFNect Dis. 2002，34（12）：1641-1643.
2. 张荣莉，宋文秀．播散型结核病伴类白血病及骨髓纤维化致死一例．中华内科杂志．1998，8（37）：546.
3. Hashim MS，Kordofani AY，El Dabi MA，el al. Tuberculosis and myelofibrosis in children：a report.Ann Trop Paediatr. 1997，17（1）：61-65.
4. 邓晓琳，李波．结核性骨髓纤维化一例报道．中国医学检验杂志．2004，5（1）：68.
5. 陈松峰，王伟．重症肺结核致骨髓纤维化1例报告．中华现代内科学杂志．2004，1（4）：324.
6. 粪芳泽，孙显明，郭瑞珍，等．继发性骨髓纤维化36例临床病理分析．遵义医学院学报．1998，21（1）：36-39.
7. 梁瑛，薛淑琴，闫彩云．骨髓纤维化27例临床分析．西安医科大学学报．1999，20（2）：282-283.
8. 李学军，凌景荣，任咏薇．继发性骨髓纤维化的病因分析．中国医学理论与实践．2004，14（7）：902-903.
9. Lazzarino M，Morra E，Castello A，et al. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukaemia：clinicopathologic correlations and prognostic significance. Br J Haematol. 1986，64（2）：227-240.
10. 屠立明，沈亦逵，张健，等．小儿白血病继发骨髓纤维化16例报告．临床儿科杂志．1999，17（5）：265-266.

11. 夏利军，张春源，等．血液病患者骨髓纤维化观察．中华血液学杂志．1990，11（7）：357.
12. 赖冬波，佟莉贞，张美德．小儿急性白血病预后与骨髓纤维化的关系．实用医学杂志．1998，14（5）：323-324.
13. Lazzarino M，Morra E，Castello A，et al. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia：Clinicopathologic correlations and prognostic significance. Br J Haematol. 1986，64（2）：227-240.
14. 王宝珍，邹善华，李大启，等．慢性粒细胞白血病合并骨髓纤维组织增生44例报道．山西白血病．1994;3（1）：11-13.
15. 李秀兰，郑林，仉学燕．慢粒继发性骨髓纤维化20例诊治体会．山东医药．2005，45（16）：50.
16. Gralnick HR，et al. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia. Blood. 1971，37（2）：152-162.
17. Clogh V，et al. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia. Br J Himatol. 1979，42（4）：515-526.
18. McCarlhy DM. 骨髓纤维化的成分与病因．国外医学输血及血液学分册．1987，10（1）：31.
19. 游慧萍，叶宝国，杨素美，等．骨髓增生异常骨髓纤维化综合征5例．临床血液学杂志．1995;8（3）：128.
20. Frisch B et al. Classication of the MDS. Creteria for their histologic recognition（abstract）. Br J Haematol. 1991;79（4）：653.
21. Marisavljevic D，Rolovic Z，Cemerikic V，et al. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes：clinical and biological significance. Med Oncol，2004，21（4）：325-331.
22. 姚尔固．骨髓增生异常骨髓纤维化综合征．中华血液学杂志．1993. 14（2）：103.
23. Imbert M，Nguyen D，Sultan C. Myelodysplastic syndromes（MDS）and acute myeloid leukemias（AML）with myelofibrosis. LeukRes，1992，16（1）：51-54.
24. McCarthy DM. Annotation. Fibrosis of the bone marrow：content and causes. Br J Haematol，1985，59：1-7.
25. 祁明芳，郁知非，许敏华，等．继发于非霍奇金淋巴瘤的可逆性骨髓纤维化一例．中华血液学杂志．1999;12（1）：48.
26. 李文倩，孙志新，范秀茹，等．急性网状毛细胞白血病1例报告．中国综合临床．2002，18（9）：835.
27. 李玉珍．恶性黑色素瘤骨髓转移并骨髓纤维化1例．中华血液学杂志．2002，15（3）：136.
28. 夏乐三．恶性肿瘤骨髓转移并骨髓纤维化两例．中国民政医学杂志．2000，12（2）：88.
29. 李红，孙显明．系统性红斑狼疮伴发骨髓纤维化症一例报告．遵义医学院学报．1995，19（3）：78.
30. Lau K S，White J C. Myelosclerosis associated with systemic lupus erythematosus in patients in West Malaysia. J Clin Pathol. 1969，22：433-438.
31. 张敬宇，杨琳，姚丽，等．系统性红斑狼疮继发骨髓纤维化2例报告．临床血液学杂志．2005，18（1）：45-46.

32. Vazquez L，Cahallern D，Canizo CD，et al. Allogeneic peripheral blood cell transplantation for hypereosinophilic syndrome with myelofibrosis. Bone Marrow Transplant. 2000，25（2）：217-218.
33. 周家善，任红波，吴斌，等．高嗜酸粒细胞综合征并骨髓纤维化一例．中华医学杂志．2002;82（6）：397.
34. 王妍春，朱起之．肾淀粉样变并骨髓纤维化、布 - 加氏综合征 1 例．实用医学杂志．2002，18（1）：58.
35. 庄静丽，徐建民，邹善华，等．CMML 合并 Sweet 综合征 1 例报告．中国实用肿瘤杂志．2004，19（6）：525-526.
36. 于兰，姜树华，张琳瑛．I 期硅肺伴发骨髓纤维化 1 例报告．工业卫生与职业病．1997;23（4）：16.
37. 王毅力，王繁荣，董秀兰．血管免疫母细胞性淋巴结病并骨髓纤维化 1 例．现代诊断与治疗．1997;8（5）：261.
38. 钟建平．肝硬化并慢性原发性骨髓纤维化一例．临床肝胆病杂志．1997;13（3）：159-160.
39. 高西杰，刘士海，郑春长．席汉氏综合征并发原发性骨髓纤维化 1 例．中国临床医学影像杂志．2003;14（5）：353.
40. 贾鹏，李爱梅，郭万华．99mTc-MDP 骨显像对骨髓纤维化诊断的临床应用价值．江苏医药．2012，38（21）：2585-2586.
41. α - 干扰素对慢性髓细胞白血病骨髓纤维化的治疗效应．德国医学．2000，17（1）：22-24.
42. Takahari D，Matsunnga T，Fujimi A，et al. Treatment of chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate resulting in hematological remission and marked regression of myelofibrosis. Rinsho Ketsueki，2002，43（10）：924-930.
43. 严峰，曹祥山，谢晓宝，等．小剂量 HOAP 方案治疗慢粒合并骨纤 17 例疗效观察．苏州大学学报（医学版）．2004，24（3）：286-287.
44. 孙兆刚，靖域，张伯龙．异基因造血干细胞移植治疗慢性粒细胞白血病并骨髓纤维化的观察．泰山卫生．2003，27（1）：10-11.
45. 薛梅，纪树荃，陈惠仁，等．异基因骨髓移植逆转慢性粒细胞性白血病之骨髓纤维化（附 1 例报告）．临床血液学杂志．2000，13（6）：261-263.
46. Betrz H，Potthoff K，Mcrtelsmann R，et al，Busulfan/cyclophamide in volunteer unrelated donor（VUD）BMT; Excellent feasibility and low incidence of treament-related toxicity. Bone Marrow Transplant 1997，（19）：1169-1173.
47. Jeanne E，George S，Frederick R，et al. Allogeneic marrow transplantation for primary myclofibrosis and myelofibrosis secondary to polycythaemia vera or essential thrombocytosis. Br J Haematol. 1997，98：1010-1016.
48. 张育，汪中强，顾健，等．慢性粒细胞白血病继发性骨髓纤维化的综合治疗．湖北中医杂志．2003，25（4）：21-22.
49. Finalay GA，Thannickal VJ，Fanburg BL，et al. Transforming growth factor-beta 1-induced activation of the ERK pathway/ectivator protein-1 in human lung fibroblasts requires the autocrine

induction of basic fibroblast growth factor. J Biol Chem. 2000，275（36）：2760-2765.

50. Klion AD，Robyn J，Akin C，et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. Blood. 2004，103（2）：473-478.
51. Lev Ⅰ-Schaffer F，Pilipansky AM. Trytase，a novel link between allergic inflammation and fibrosis. Trends immunol. 2003，24（4）：158-161.
52. 潘耀柱，欧英贤，王存邦，等．小剂量放/化疗后输注异基因外周血干细胞治疗骨髓增生异常骨髓纤维化综合征一例．中华血液学杂志，2003，24（8）：445-446.
53. 白海，王存邦，欧英贤，等．供者不同的HLA不全相合的二次非清髓性外周血造血干细胞移植成功治疗骨髓增生异常综合征并发骨髓纤维化1例．临床血液学杂志．2006，19（2）：112-113.
54. Lazzarino M，Morra E，Castello A，et al. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia:clinic opathologic correlations and prognostic significance. Br J Haematol. 1986，64：227.
55. Mangi MH，Mufti GJ. Primary myelodysplastic syndromes：Diagnostic and prognostic significance of immunohistochemical assessment of bone marrow biopsies. Blood，1992，79：198.
56. 徐燕红．继发于恶性肿瘤的骨髓纤维化19例临床分析．中国交通医学杂志．2004，18（6）：653-654.
57. 赖冬波，佟莉贞，张美德．小儿急性白血病预后与骨髓纤维化的关系．实用医学杂志．1998，14（5）：323-324.

第十一章　骨髓纤维化的预防与调理

第一节　预防

避免接触放射线及苯、铅等化学物质。因职业需要经常暴露在这些损害性因素下者应严格执行防护措施。日常生活、饮食起居应有规律，劳逸结合，饮食应有节制，尤其要注意勿进食过多煎炸、熏烤、过焦、胶制食物，避免、排除不良情绪的影响，保持乐观、活泼的心理状态，进行适当的体育活动，如缓跑、打太极拳等以通畅气血、调节身心。若患有慢性粒细胞白血病、骨髓炎、骨结核等疾病者，应积极、耐心、持久、规范地治疗，防止病情进一步发展变化，尤其强调应用中医药辨证论治以减轻西药的毒副作用、调补身体，可减少继发骨髓纤维化。

第二节　调理

一、生活调理

适当加强锻炼，增强体质，以减少发生感染的机会。生活起居有规律。

二、饮食调理

加强营养，多补充蛋白质及各种维生素。可适当多进补肾、养血的食物，如核桃、红枣、花生等。适用于贫血、虚弱等症状及化疗后骨髓抑制者。

1. 人参炖瘦肉　红参或西洋参 10g，瘦猪肉少许，加水 200mL，文火炖 2 小

时，加盐少许食用。大补元气。适用于气虚明显者。

2. 乌鸡炖枸根子　乌鸡半只，枸根子 10g，加水 300mL，生姜 2 片，文火炖 2 小时，加盐少许食用。滋补肾阴。适用于肾阴亏虚者。

3. 元肉黑豆羊肉汤　龙眼 4 颗，黑豆一小把，生姜 2 片，羊肉 50g，文火炖 2 小时，加盐少许食用。温阳补肾。适用于肾阳虚者。

4. 黑豆塘虱汤：黑豆一小把，炒香，生姜 2 片，塘虱鱼 1 条，洗净，加水 1000mL 文火熬 1 小时加油盐少许食用。温补肾阳。适用于肾阳虚者。

三、精神调理

保持豁达乐观情绪，树立战胜疾病的信心，培养坚强的意志。

第十二章　骨髓纤维化组织学图谱

本骨髓病理纤维化图谱，全部是中医血液病研究所开展骨髓活检病理近十年中，根据对骨髓活检800例切片的统计，积累骨髓纤维化（原发性和继发性）活检病理切片240余例中精选出来的，约占骨髓活检病例的30%。说明骨髓纤维化是血液病中的一种多发病。视病情发展变化对临床病人适时的进行骨髓活组织病理检查，根据骨髓病理轻重转归的变化能为临床病人治疗提供明确的依据。目前部分临床医生对本病尚未有足够的认识，其一是认为大部分血液病的诊断依据骨髓涂片，很少做骨髓活检，所以对骨髓纤维化，尤其是继发性骨髓纤维化的漏诊在所难免。其二是针对本病尚未有较好的治疗方案。黄世林教授经二十余年的临床探索，对骨髓纤维化用中西医结合的治疗方法总结出一套有效的治疗方案。本图谱第三节就是经过黄世林教授治疗的部分有效病例，治疗前后骨髓病理图片对照。

本图谱分为三部分：

（一）原发性骨髓纤维化

按病情发展严重程度分为：

1. 细胞期

2. 细胞末期

3. 纤维化初期（网状纤维增生期）

4. 纤维化期（网状纤维与胶原纤维共生期）

5. 纤维化末期（骨髓硬化期）：胶原纤维增生期。

6. 骨髓增生期：骨小梁增宽增多、密集，占骨髓面积50v%以上。

（二）继发性骨髓纤维化

继发病种有：慢性粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、粒细胞白血病、淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、多

发性骨髓瘤、恶性组织细胞病、骨转移癌等。

（三）病案

本书所收集病案是经过本研究所中西医结合治疗后，病情明显好转或基本治愈的病例，由骨髓活检系统的观察，前后对照之骨髓活检图片。

本组图片完全采用塑料包埋骨髓活检病理切片，苏木精 - 姬姆萨 - 伊红（H-Giemsd-E）染色，切片厚 2~3μm；Gomori 网状纤维染色与马松（Masson）三色染色，切片厚 5μm。骨髓图片为光镜，×1000 倍，骨髓活检图片为光镜，×400 倍。

第一节　原发性骨髓纤维化

一、正常骨髓像

见图 12-1、12-2。

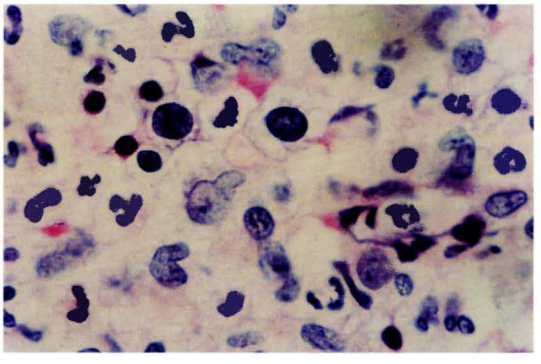


图 12–1　正常骨髓象

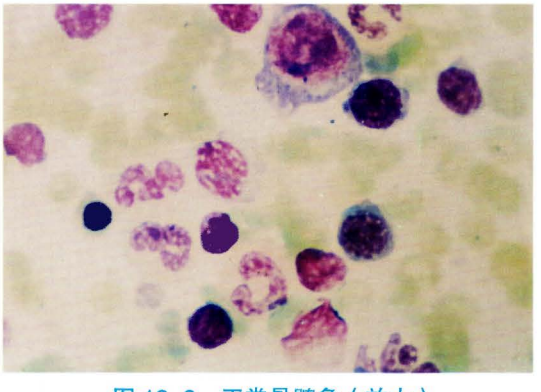


图 12–2　正常骨髓象（放大）

二、慢性原发性骨髓纤维化

1. 细胞期

细胞期（纤维化前期 Pre-FS）：骨髓增生极度活跃，中性粒细胞和早期巨核细胞增多。见图 12-3。

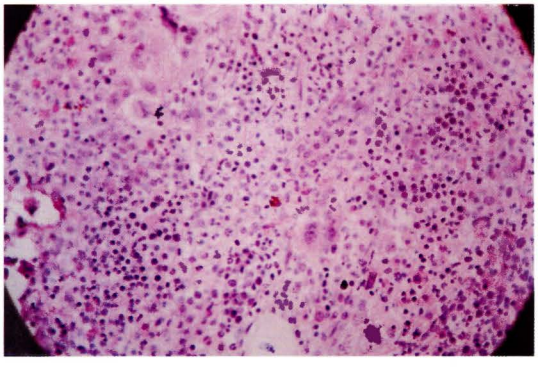


图 12–3 细胞期（骨髓增生极度活跃，中性粒细胞和早期巨核细胞增多）

细胞期（纤维化前期）：粒系有核左移，以晚幼杆状、分叶核细胞增生为主，原始粒细胞比例无明显增多（＜ 10%），无粒细胞簇。红系细胞数减少，巨核细胞呈簇。见图 12-4。

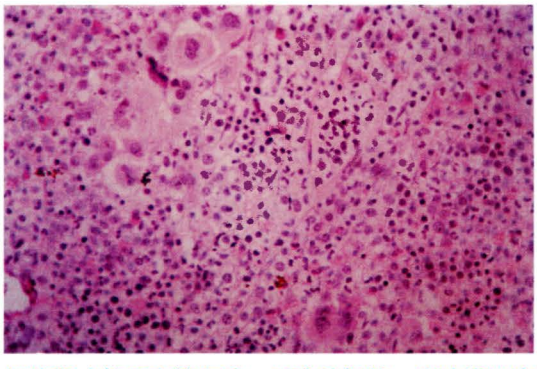


图 12–4 细胞期（粒系有核左移，以晚幼杆状、分叶核细胞增生为主，红系细胞数减少，巨核细胞呈簇）

细胞期（纤维化前期）：粒系有核左移，以晚幼杆状、分叶核细胞增生为主，原始粒细胞比例无明显增多（＜ 10%），无粒细胞簇。红系细胞数减少，巨核细胞呈簇。本片有一裸核巨核细胞。见图 12-5。

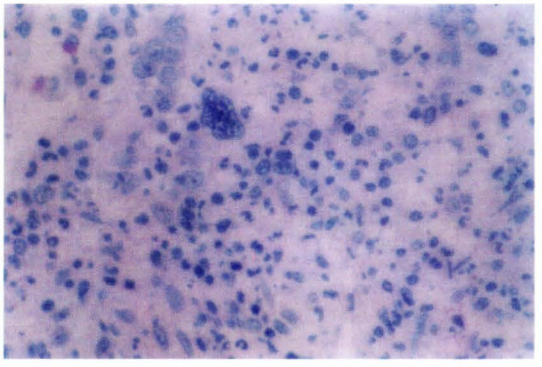


图 12-5　细胞期（本片有一裸核巨核细胞）

细胞期（纤维化前期）：巨核细胞胞体大小不一，簇状增生，位于微血管旁，有变形核巨核细胞与多圆核巨核细胞。见图 12-6。

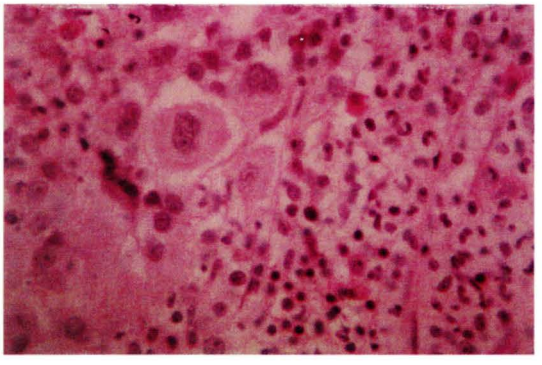


图 12-6　细胞期（巨核细胞胞体大小不一，簇状增生，有变形核巨核细胞与多圆核巨核细胞）

2. 细胞末期

细胞末期：骨髓增生仍极度活跃，但此期微血管与血窦增多。见图 12-7。

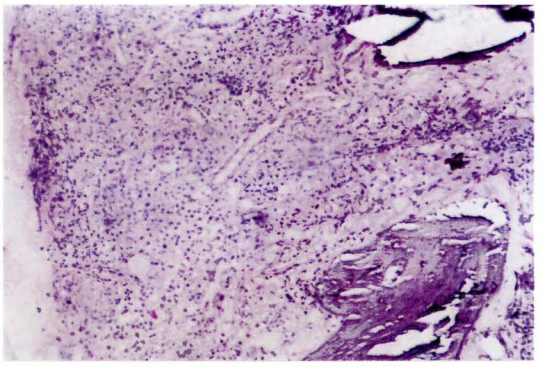


图 12-7　细胞末期（骨髓增生仍极度活跃，但此期微血管与血窦增多）

细胞末期：扩张的微血管内有一杆状巨核细胞，纤维细胞散在性增生。见图12-8。

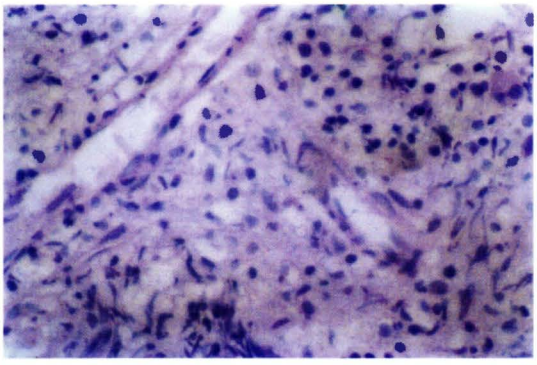


图 12-8 细胞末期（扩张的微血管内有一杆状巨核细胞，纤维细胞散在性增生）

细胞末期：巨核细胞胞体大小不一，聚集成簇。纤维细胞与网状纤维居多。见图 12-9。

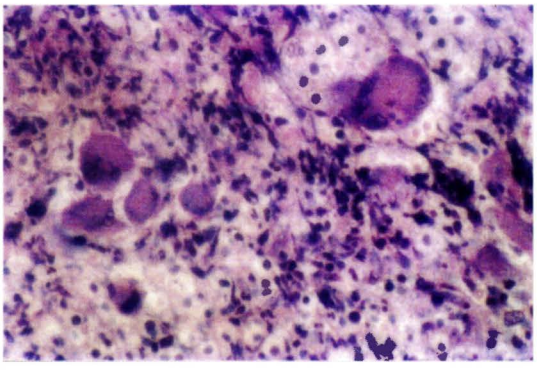


图 12-9 细胞末期（巨核细胞胞体大小不一，聚集成簇；纤维细胞与网状纤维居多）

细胞末期：Gomori 网状纤维染色（±），网状纤维隐约可见。见图 12-10。

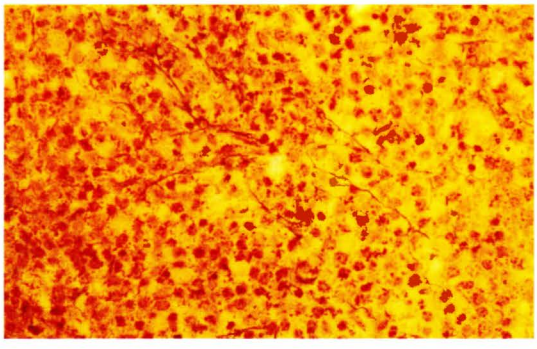


图 12-10 细胞末期（Gomori 染色，网状纤维隐约可见）

细胞末期：Gomori 网状纤维染色（+），网状纤维清晰可见少量。见图 12-11。

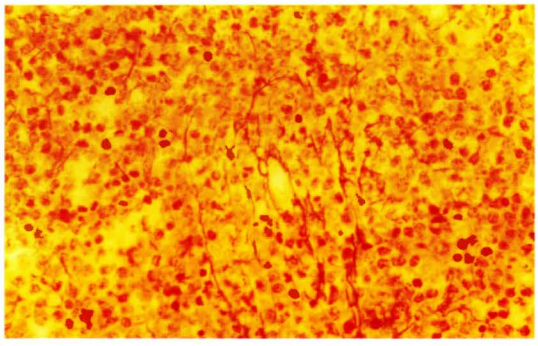


图 12–11　细胞末期（Gomori 染色，网状纤维清晰可见）

细胞末期：Gomori 网状纤维染色（++），网状纤维稀疏增生。见图 12-12。

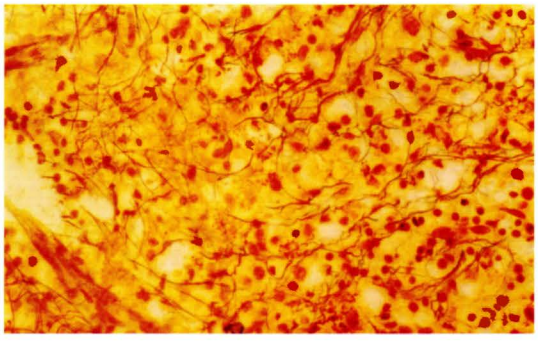


图 12–12　细胞末期（Gomori 染色，网状纤维稀疏增生）

3. 纤维化初期

纤维化初期：网状纤维（网硬蛋白）增多，呈弥漫性增生，异形巨核细胞、裸核巨核细胞成簇。见图 12-13。

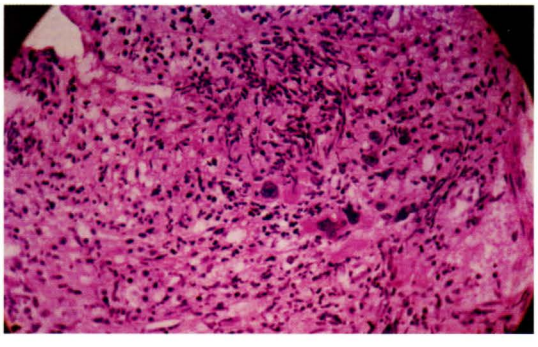


图 12–13　纤维化初期（网状纤维增多，呈弥漫性增生，异形巨核细胞、裸核巨核细胞成簇）

纤维化初期：纤维组织增多，粒系细胞、红系细胞减少，异形巨核细胞、小巨核细胞增多。见图 12-14。

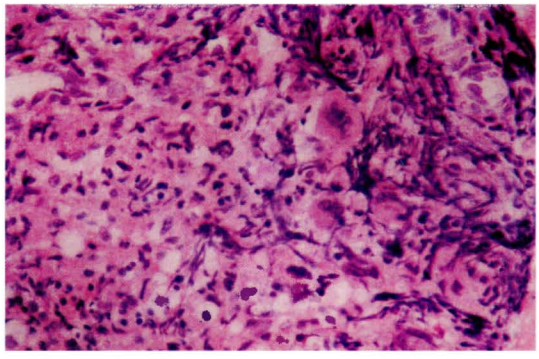


图 12–14 纤维化初期（纤维组织增多，粒、红系细胞减少，异形巨核细胞、小巨核细胞增多）

纤维化初期：纤维组织增多，粒、红系细胞减少，异形巨核细胞、小巨核细胞增多。见图 12-15。

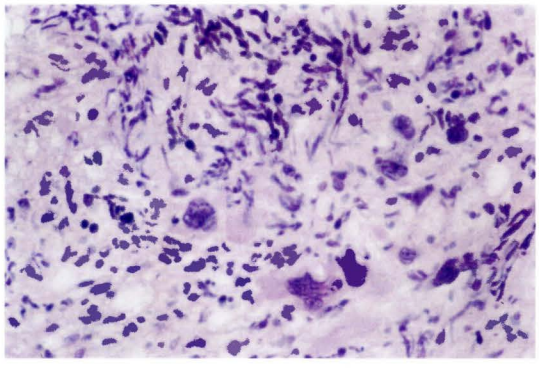


图 12–15 纤维化初期（纤维组织增多，粒、红系细胞减少，异形巨核细胞、小巨核细胞增多）

纤维化初期：巨核细胞增多区域，纤维组织增生亦增多。见图 12-16。

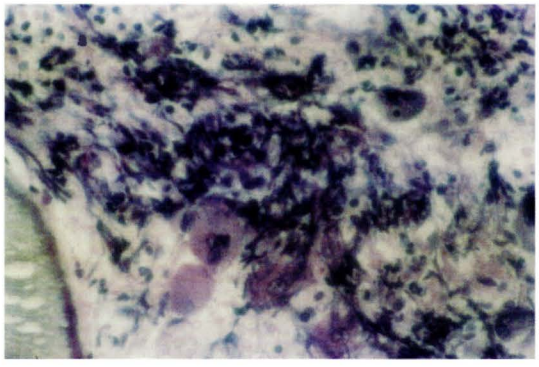


图 12–16 纤维化初期（巨核细胞增多区域，纤维组织增生亦增多）

纤维化初期：网状纤维增生期，主要为网状纤维弥漫性增生，在纤维组织间细胞仍增生活跃。见图 12-17。

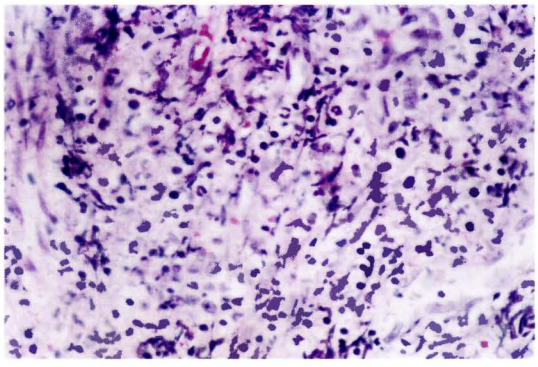


图 12–17　纤维化初期（网状纤维弥漫性增生，纤维组织间细胞仍增生活跃）

纤维化初期：网状纤维增生期，微血管增多，微血管内红细胞清晰可见。见图 12-18。

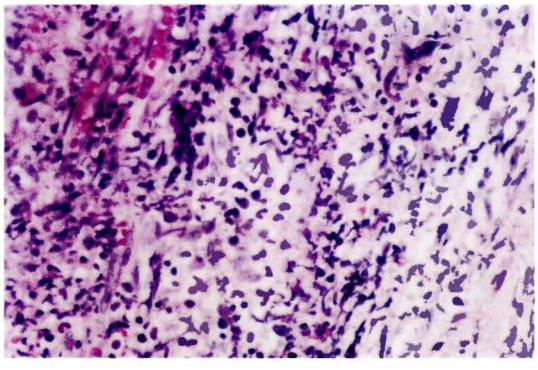


图 12–18　纤维化初期（微血管增多，微血管内红细胞清晰可见）

纤维化初期：网状纤维增生期，异形巨核细胞、小巨核细胞单个散在增生。见图 12-19。

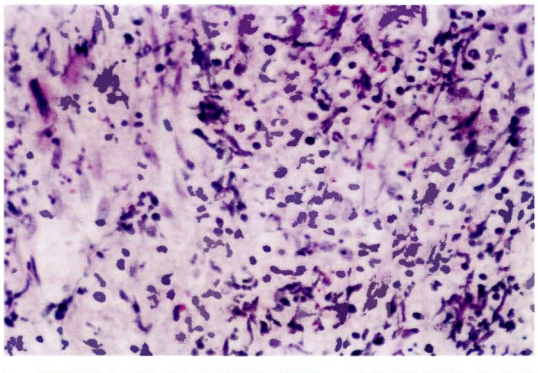


图 12–19　纤维化初期（异形巨核细胞、小巨核细胞单个散在增生）

纤维化初期：Gomori 网状纤维染色强阳性（+++），有一条纵剖面的微血管。见图 12-20。

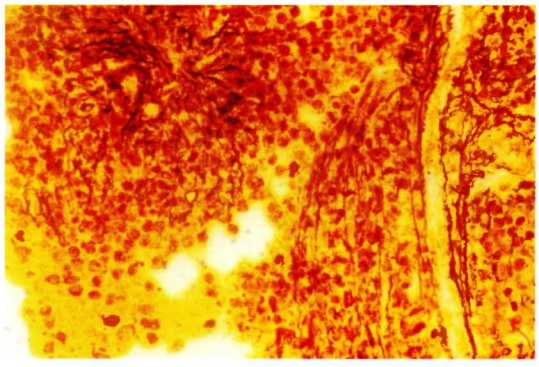


图 12-20 纤维化初期（Gomori 染色强阳性，显示有一条纵剖面的微血管）

纤维化初期：Gomori 网状纤维染色（+++）。见图 12-21。

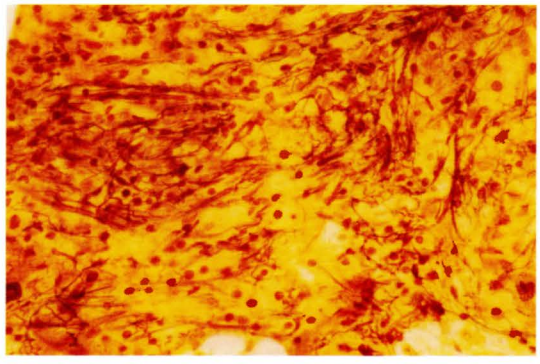


图 12-21 纤维化初期（Gomori 网状纤维染色 -1）

纤维化初期：Gomori 网状纤维染色（+++）。见图 12-22。

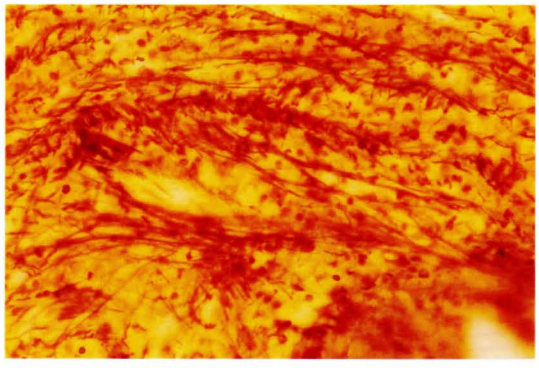


图 12-22 纤维化初期（Gomori 网状纤维染色 -2）

4. 纤维化期

纤维化期：纤细的网状纤维与粗大的胶原纤维同时增生，此期骨髓增生低下，造血细胞明显减少。见图 12-23。

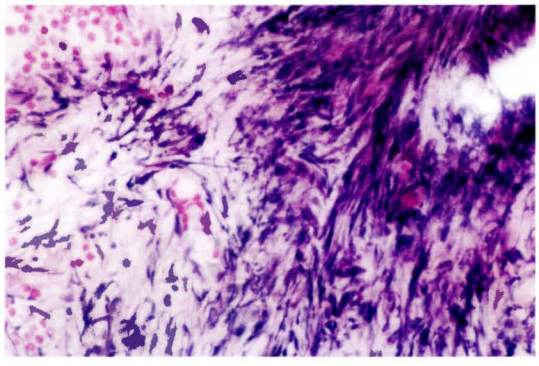


图 12–23　纤维化期（网状纤维与胶原纤维同时增生，骨髓增生低下，造血细胞明显减少）

纤维化期：巨核细胞仍多见，多为变形巨核细胞，成簇状增生。见图 12-24。

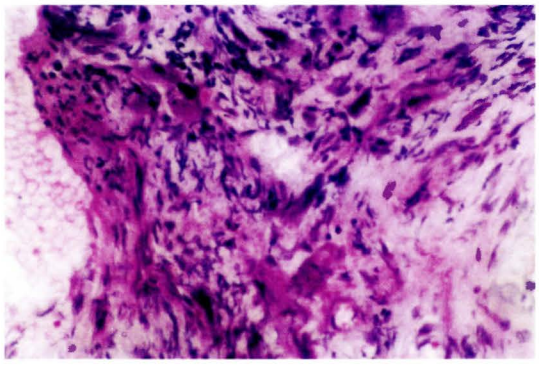


图 12–24　纤维化期（巨核细胞多为变形巨核细胞，成簇状增生）

纤维化期：微血管内有红细胞淤积。见图 12-25。

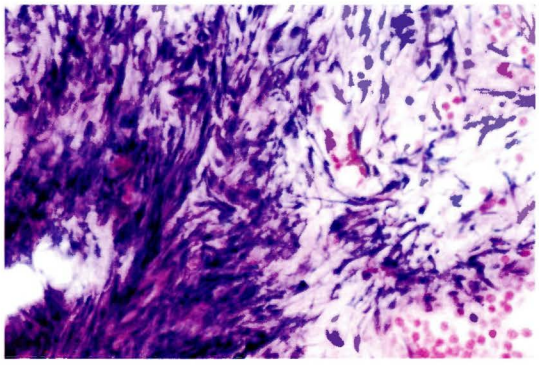


图 12–25　纤维化期（微血管内有红细胞淤积）

纤维化期：纤维组织呈弥漫性增生，粗大的胶原纤维增多，巨核细胞成簇。此期骨髓增生极度低下或造血细胞基本消失。见图 12-26。

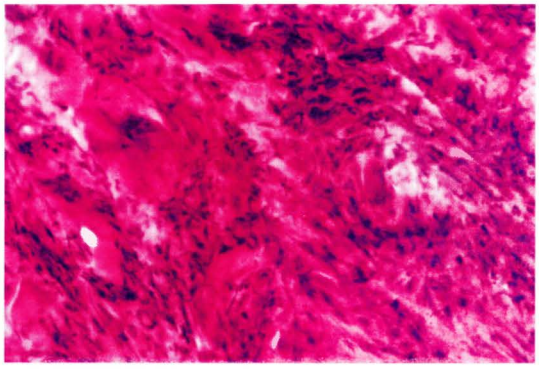


图 12–26 纤维化期（纤维组织弥漫性增生，胶原纤维增多，巨核细胞成簇，骨髓增生极低，造血细胞基本消失）

纤维化期：纤维组织呈弥漫性增生，粗大的胶原纤维增多，巨核细胞呈簇。此期骨髓增生极度低下或造血细胞基本消失。见图 12-27。

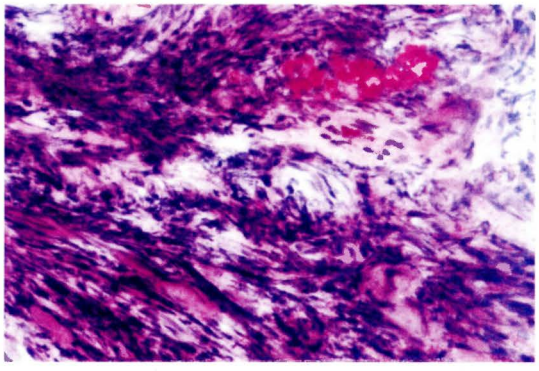


图 12–27 纤维化期（纤维组织弥漫性增生，胶原纤维增多，巨核细胞成簇，骨髓增生极低，造血细胞基本消失）

纤维化期：网硬蛋白与粗大的胶原蛋白密集增生，Gomori 网状纤维染色（++++）。见图 12-28。

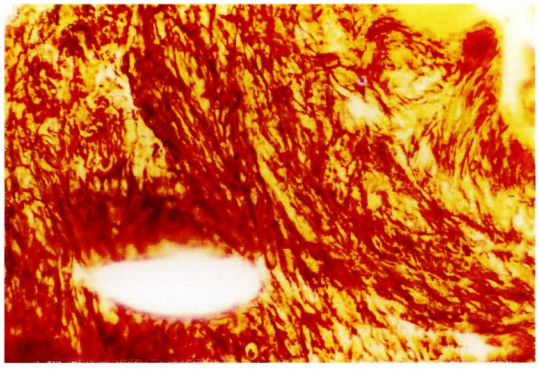


图 12-28　纤维化期（网硬蛋白与胶原蛋白密集增生，Gomori 网状纤维染色强阳性）

纤维化期：Gomori 网状纤维染色（++++），微血管增多，纤维组织间残留少量不易分类的细胞。见图 12-29。

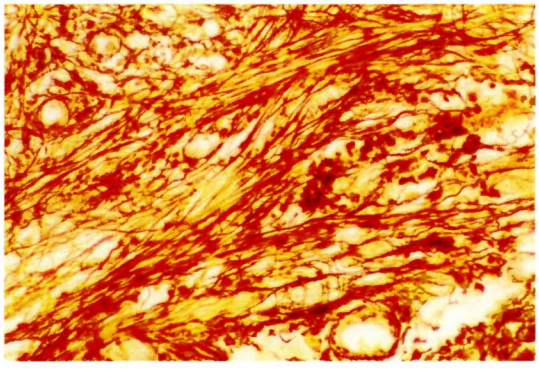


图 12-29　纤维化期（Gomori 染色强阳性，微血管增多，纤维组织间残留不易分类的细胞）

纤维化期：Gomori 网状纤维染色（++++），微血管增多，纤维组织间有较多的小巨核细胞。见图 12-30。

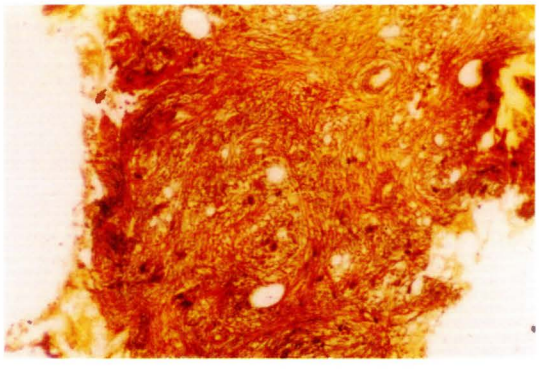


图 12-30　纤维化期（Gomori 染色强阳性，微血管增多，纤维组织间有较多小巨核细胞）

5. 纤维化末期（骨髓硬化期）

纤维化末期（骨髓硬化期）：骨小梁间胶原蛋白弥漫性增生，细胞成分基本消失。本病例骨小梁间完全被胶原蛋白填塞，细胞基本消失。见图 12-31。

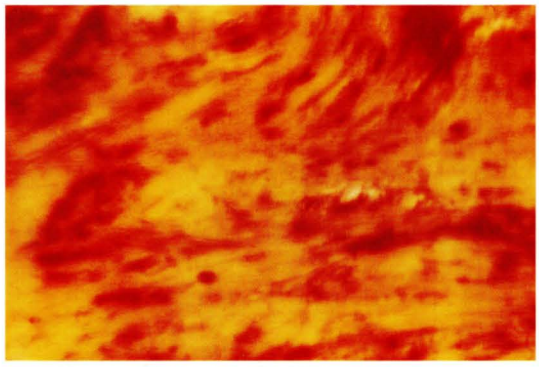


图 12-31 骨髓硬化期（本病例骨小梁间完全被胶原蛋白填塞，细胞基本消失）

纤维化末期（骨髓硬化期）：胶原蛋白充填骨小梁间，细胞成分基本消失。见图 12-32。

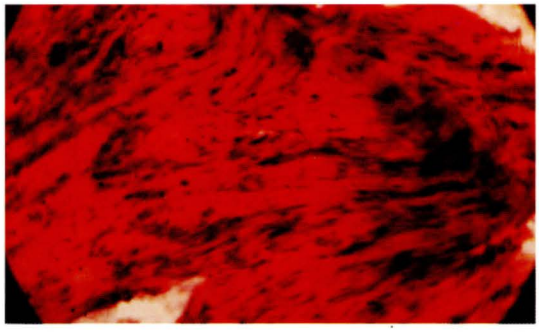


图 12-32 骨髓硬化期（胶原蛋白充填骨小梁间，细胞成分基本消失）

纤维化末期（骨髓硬化期）：Masson 三色染色阳性（胶原蛋白呈绿色）。见图 12-33。

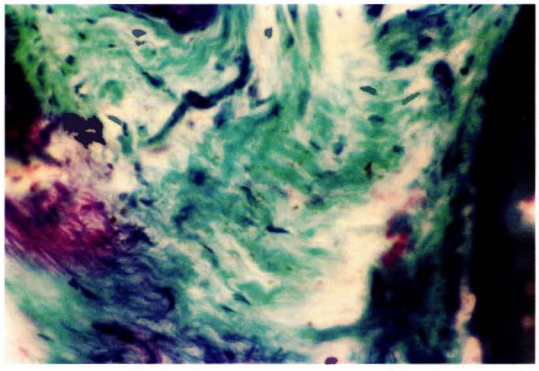


图 12-33 骨髓硬化期（Masson 三色染色阳性，胶原蛋白呈绿色）

纤维化末期（骨髓硬化期）：Masson 三色染色阳性（胶原蛋白呈绿色）。见图 12-34。

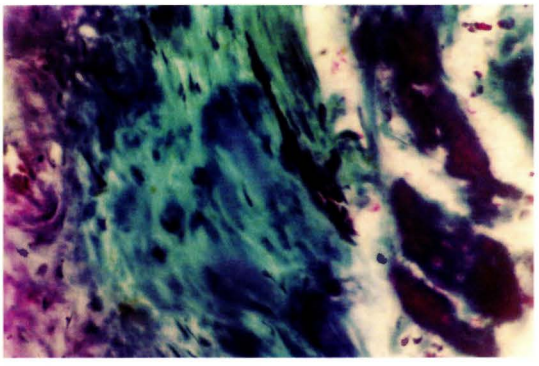


图 12–34　骨髓硬化期（Masson 三色染色阳性，胶原蛋白呈绿色）

6. 骨髓增生期

骨髓增生期：骨小梁增宽，密集，类编织样骨，骨小梁间隙变窄，骨小梁占骨髓面积 50%。见图 12-35。

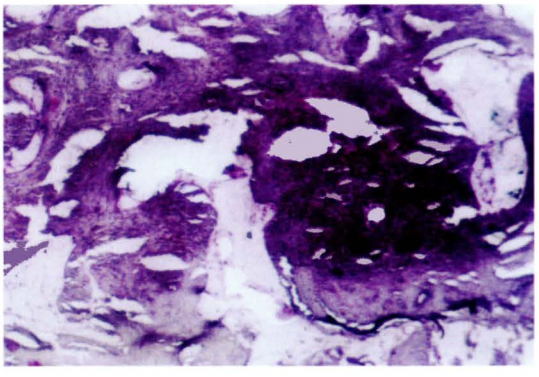


图 12–35　骨髓增生期（骨小梁增宽、密集，类编织样骨，间隙变窄，占骨髓面积 50%）

第二节　继发性骨髓纤维化

一、慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化

慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化：中性中幼粒细胞及中性分叶核粒细胞增多，嗜酸性粒细胞增多，中、小型巨核细胞增多。见图 12-36。

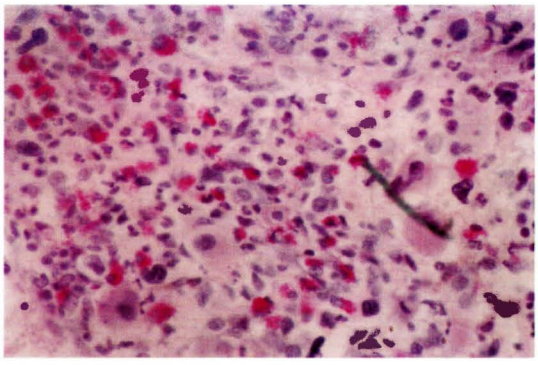


图 12-36 继发骨髓纤维化（中性中幼粒细胞、中性分叶核粒细胞、嗜酸性粒细胞、中小型巨核细胞增多）

慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化：纤维组织弥漫性增生，尚有原发病病变特征。见图 12-37。

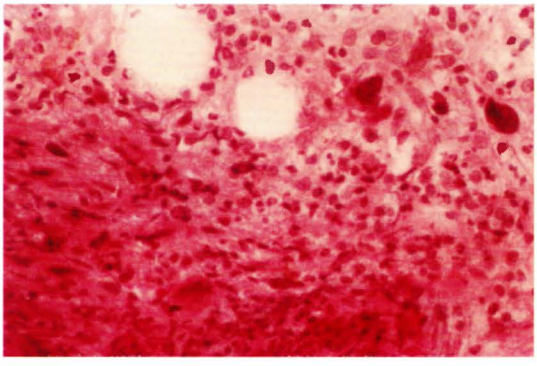


图 12-37 继发骨髓纤维化（纤维组织弥漫性增生，尚有原发病病变特征）

慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化：纤维组织弥漫性增生，已失去原发病病变特征。见图 12-38。

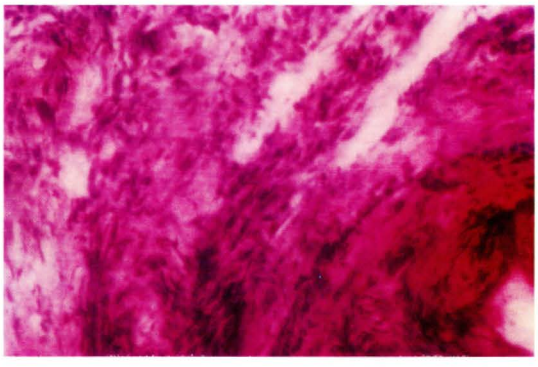


图 12-38 继发骨髓纤维化（纤维组织弥漫性增生，已失去原发病病变特征）

二、骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化

骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化：原始、早幼粒细胞增多，簇状增生 - 幼稚前体细胞异常定位（ALIP）。见图 12-39。

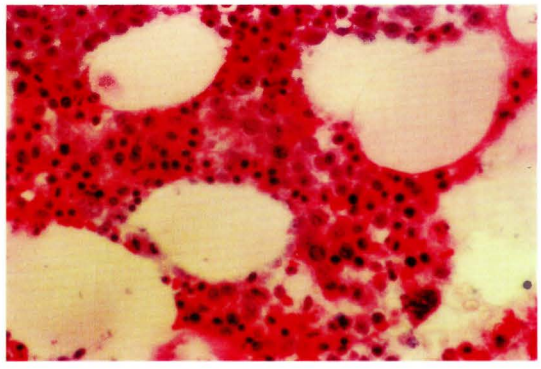


图 12-39　骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化（原始、早幼粒细胞增多，簇状增生 – 幼稚前体细胞异常定位）

骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化：血窦旁幼稚粒细胞小簇。见图 12-40。

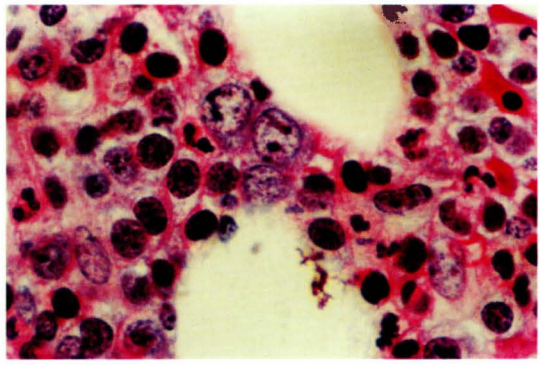


图 12-40　骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化（血窦旁幼稚粒细胞小簇）

骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化：网状纤维弥漫性增生，已失去原发病特征。见图 12-41。

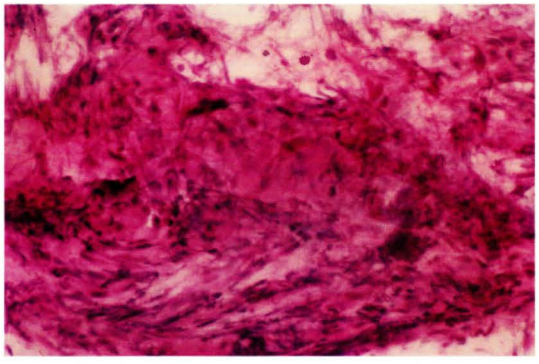


图 12–41 骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化（网状纤维弥漫性增生，已失去原发病特征）

三、真性红细胞增多症继发骨髓纤维化

真性红细胞增多症继发骨髓纤维化：骨髓增生明显活跃，红系前体细胞增多，粒、红比值大于 1 ： 1。见图 12-42。

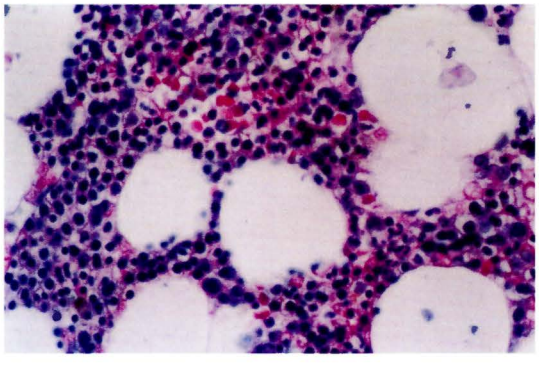


图 12–42 真性红细胞增多症继发骨髓纤维化
（骨髓增生活跃，红系前体细胞增多，粒、红比值＞ 1 ： 1）

真性红细胞增多症继发骨髓纤维化：为图 12-43 放大光镜，1000 倍，骨髓增生明显活跃，红系前体细胞增多，粒、红比值大于 1 ： 1。见图 12-43。

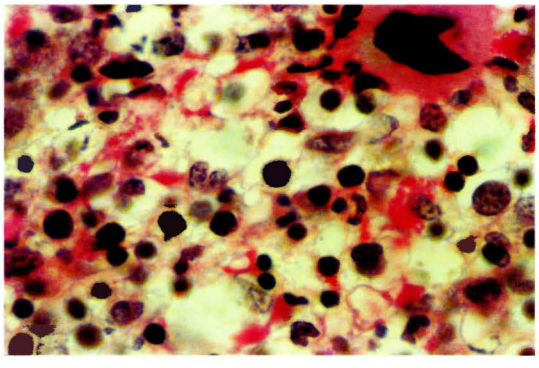


图 12–43 真性红细胞增多症继发骨髓纤维化（为图 12–43 放大图）

真性红细胞增多症继发骨髓纤维化：纤维组织弥漫性增生，已失去原发病特征。见图 12-44。

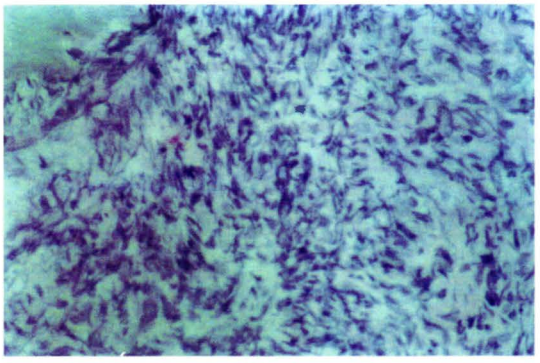


图 12–44　真性红细胞增多症继发骨髓纤维化（纤维组织弥漫性增生，已失去原发病特征）

四、原发性血小板增多症继发骨髓纤维化

原发性血小板增多症继发骨髓纤维化：骨髓增生明显活跃，体大、分叶核明显增多，且有成簇增生。见图 12-45。

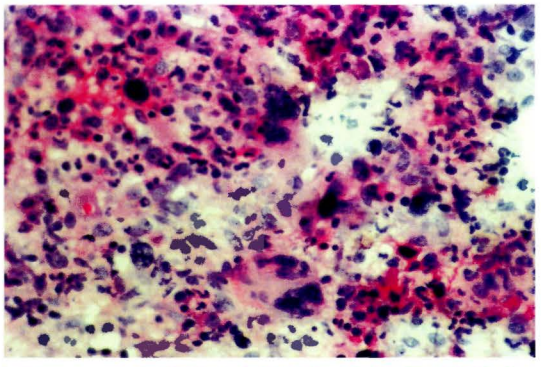


图 12–45　原发性血小板增多症继发骨髓纤维化
（骨髓增生活跃、体大、分叶核明显增多，成簇增生）

原发性血小板增多症继发骨髓纤维化：纤维组织弥漫性增生，纤维组织间变形的巨核细胞簇状增生。见图 12-46。

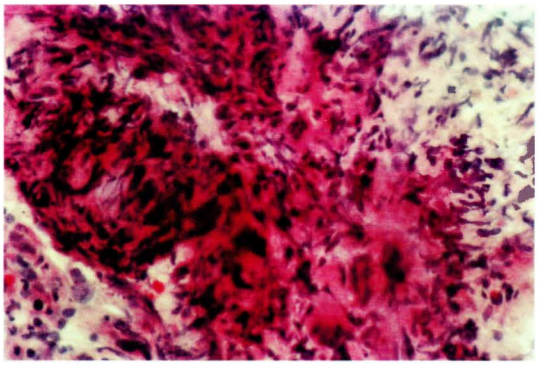


图 12-46 原发性血小板增多症继发骨髓纤维化
（纤维组织弥漫性增生，组织间变形的巨核细胞簇状增生）

五、急性非淋巴细胞白血病 M_2 型继发骨髓纤维化

急性非淋巴细胞白血病 M_2 型继发骨髓纤维化：骨髓增生极度活跃，以粒系占绝对优势，其中以原始、早幼粒细胞增生为主。红系细胞、巨核细胞极少见。见图 12-47。

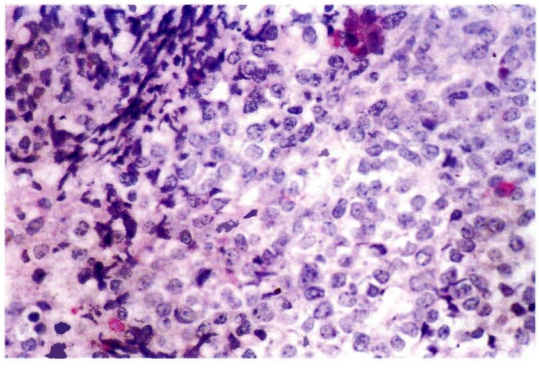


图 12-47 急性非淋巴细胞白血病 M_2 型继发骨髓纤维化
（骨髓增生活跃，粒系占优势，原始、早幼粒细胞增生为主，红系、巨核细胞极少见）

急性非淋巴细胞白血病 M_2 型继发骨髓纤维化：为图 12~47 放大光镜，1000 倍，可见原始、早幼幼粒细胞，均核仁 1~2 个。见图 12-48。

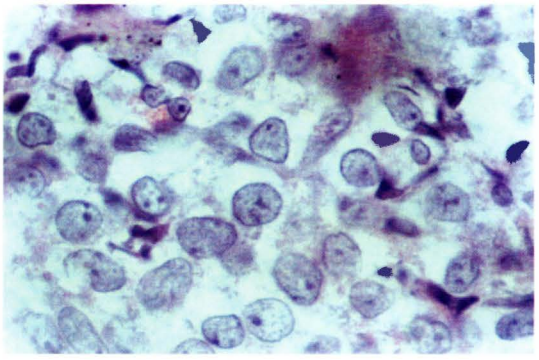


图 12–48　急性非淋巴细胞白血病 M_2 型继发骨髓纤维化
（图 12–47 放大图，可见原始、早幼幼粒细胞，均核仁 1～2 个）

急性非淋巴细胞白血病 M_2 型继发骨髓纤维化：纤维组织弥漫性增生，纤维组织间变形的巨核细胞簇状增生。见图 12-49。

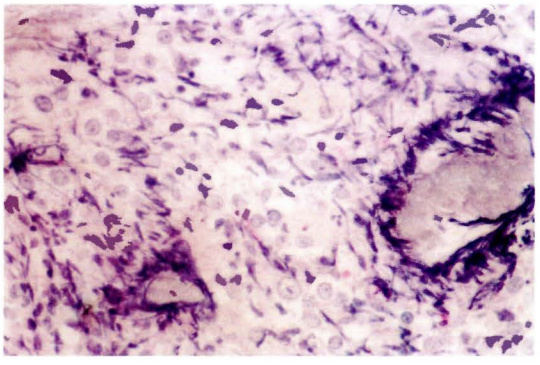


图 12–49　急性非淋巴细胞白血病 M_2 型继发骨髓纤维化
（纤维组织弥漫性增生，组织间变形巨核细胞簇状增生）

六、急性非淋巴细胞白血病 M_3 型继发骨髓纤维化

急性非淋巴细胞白血病 M_3 型继发骨髓纤维化：骨髓增生极度活跃，以粒系增生占优势，主要为早幼粒细胞，少数中、晚幼粒细胞及杆状核粒细胞。见图 12-50。

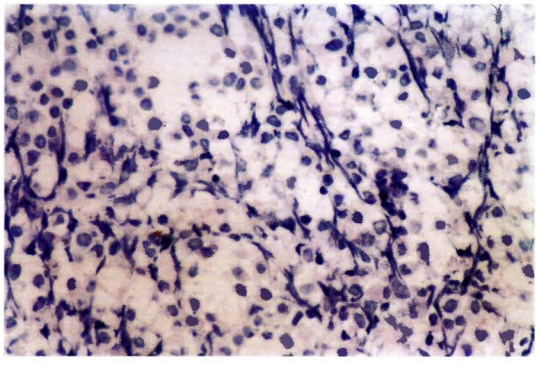


图 12-50 急性非淋巴细胞白血病 M_3 型继发骨髓纤维化

急性非淋巴细胞白血病 M_3 型继发骨髓纤维化：为图 12-50 放大光镜，1000 倍，骨髓增生极度活跃，以粒系增生占优势，主要为早幼粒细胞，少数中、晚幼及杆状核粒细胞。见图 12-51。

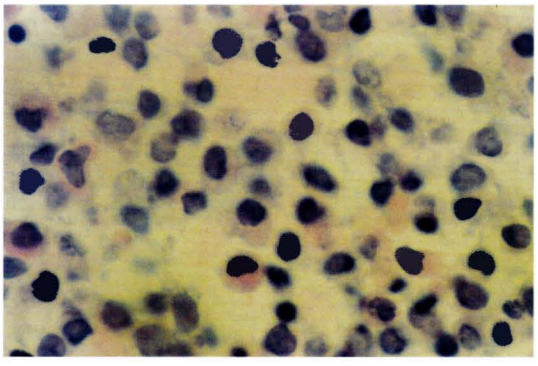


图 12-51 急性非淋巴细胞白血病 M_3 型继发骨髓纤维化
（骨髓增生极度活跃，粒系增生占优势，主要为早幼粒细胞，少数中、晚幼粒细胞及杆状核粒细胞）

急性非淋巴细胞白血病 M_3 型继发骨髓纤维化：纤维组织增生明显，纤维组织间仍有部分瘤细胞。见图 12-52。

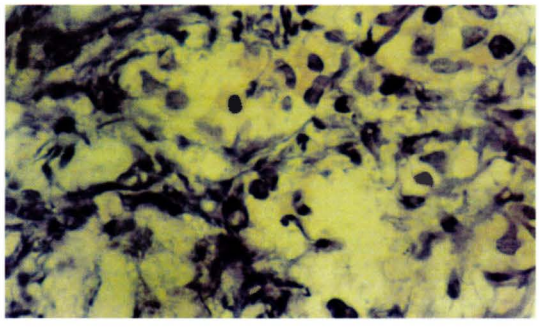


图 12-52　急性非淋巴细胞白血病 M_3 型继发骨髓纤维化
（纤维组织增生明显，组织间仍有部分瘤细胞）

七、急性淋巴细胞白血病 L_2 型继发骨髓纤维化

急性淋巴细胞白血病 L_2 型继发骨髓纤维化：骨髓增生极度活跃，幼稚淋巴细胞呈弥漫性浸润，胞体大小不一。见图 12-53。

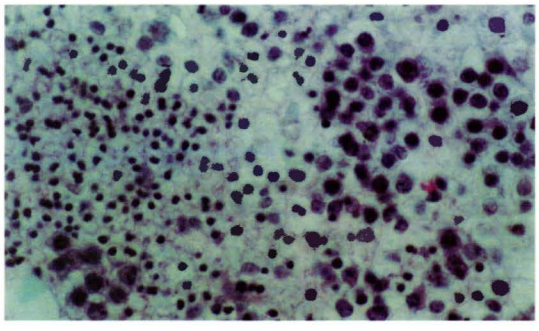


图 12-53　急性淋巴细胞白血病 L_2 型继发骨髓纤维化
（骨髓增生极活跃，幼稚淋巴细胞呈弥漫性浸润，胞体大小不一）

急性淋巴细胞白血病 L_2 型继发骨髓纤维化：淋巴细胞核圆或不整形，多有核仁。有少量纤维组织增生。见图 12-54。

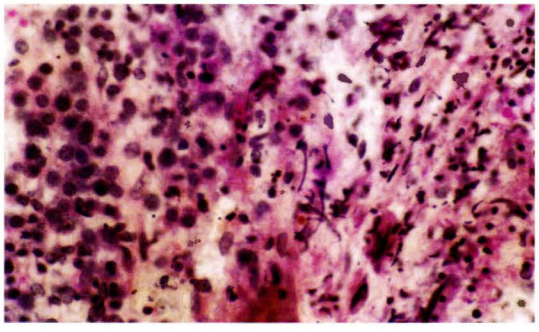


图 12-54　急性淋巴细胞白血病 L_2 型继发骨髓纤维化
（淋巴细胞核圆或不整形，多有核仁，有少量纤维组织增生）

急性淋巴细胞白血病 L_2 型继发骨髓纤维化：纤维组织呈弥散性增生，原发病瘤细胞仍多见。见图 12-55。

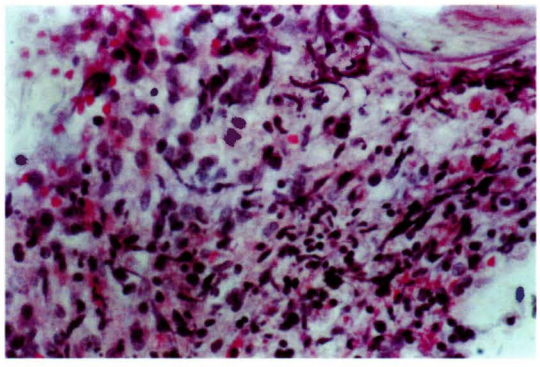


图 12–55 急性淋巴细胞白血病 L_2 型继发骨髓纤维化
（纤维组织呈弥散性增生，原发病瘤细胞仍多见）

八、毛细胞白血病继发骨髓纤维化

毛细胞白血病继发骨髓纤维化：骨髓增生极度活跃，毛细胞呈弥漫性增生，胞体大小均匀，胞核呈圆形、椭圆形，有核仁，其间有极少数粒系、红系细胞。见图 12-56 光镜，1000 倍。

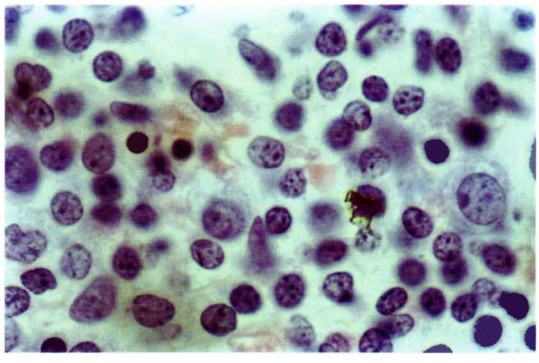


图 12–56 毛细胞白血病继发骨髓纤维化
（骨髓增生极活跃，毛细胞呈弥漫性增生，胞体大小均匀，胞核呈圆形、椭圆形，有核仁，有极少数粒系、红系细胞）

毛细胞白血病继发骨髓纤维化：纤维组织弥漫性增生，其间残留少量原发病细胞。见图 12-57。

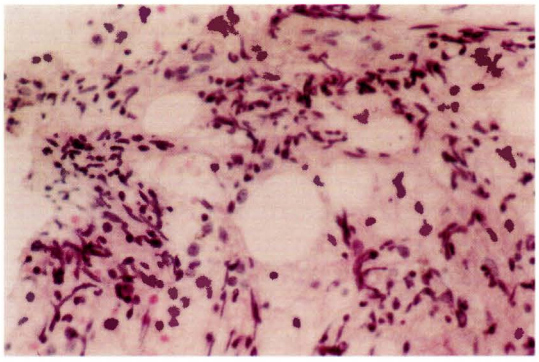


图 12–57　毛细胞白血病继发骨髓纤维化（纤维组织弥漫性增生，残留少量原发病细胞）

九、多发性骨髓瘤继发骨髓纤维化

多发性骨髓瘤继发骨髓纤维化：多发性骨髓瘤细胞弥漫性浸润，瘤细胞大小不等，形态不规则，胞质内、核周有空晕，染色质粗块状，有双核，有核仁。见图 12-58。

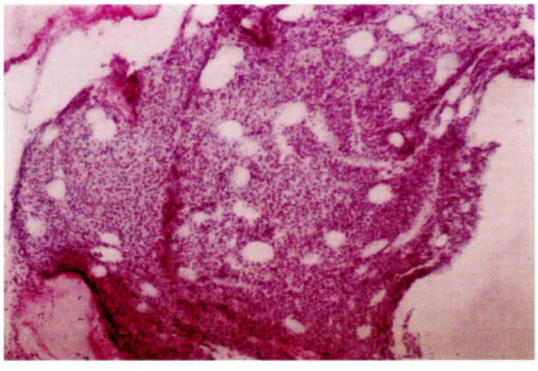


图 12–58　多发性骨髓瘤继发骨髓纤维化
（瘤细胞弥漫性浸润，大小不等，形态不规则，胞质内、核周有空晕，
染色质粗块状，有双核，有核仁）

多发性骨髓瘤继发骨髓纤维化：为图 12-58 放大光镜，1000 倍，多发性骨髓瘤细胞弥漫性浸润，瘤细胞大小不等，形态不规则，胞质内、核周有空晕，染色质粗块状，有双核，有核仁。见图 12-59。

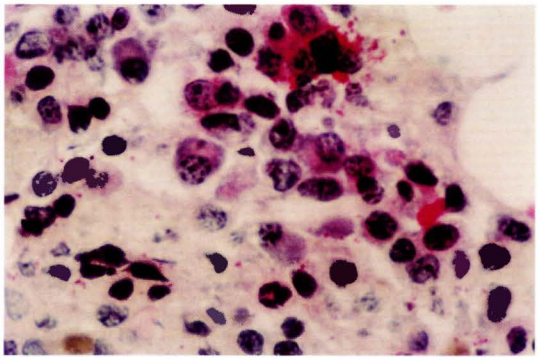


图 12-59 多发性骨髓瘤继发骨髓纤维化（图 12-58 放大）

多发性骨髓瘤继发骨髓纤维化：纤维组织弥漫性增生，瘤细胞仍增生活跃。见图 12-60。

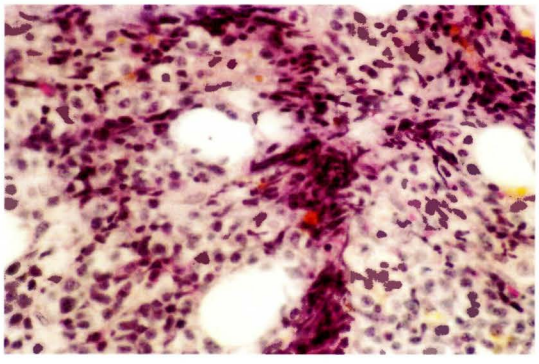


图 12-60 多发性骨髓瘤继发骨髓纤维化（纤维组织弥漫性增生，瘤细胞仍增生活跃）

十、恶性组织细胞病继发骨髓纤维化

恶性组织细胞病继发骨髓纤维化：骨髓增生活跃，恶性组织细胞呈弥散性增生。胞体大、形态不规则、有双核、核大、有切迹、折叠、有核仁。见图 12-61。

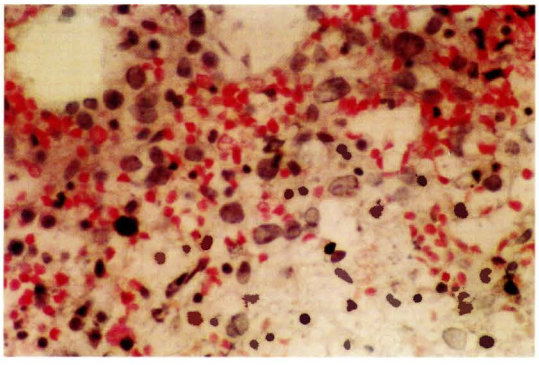


图 12-61　恶性组织细胞病继发骨髓纤维化
（骨髓增生活跃，恶性组织细胞呈弥散性增生，胞体大、形态不规则、有双核、核大、有切迹、折叠、有核仁）

恶性组织细胞病继发骨髓纤维化：胞核巨大，核有折叠，染色质细网状，胞质有吞噬细胞。见图 12-62。

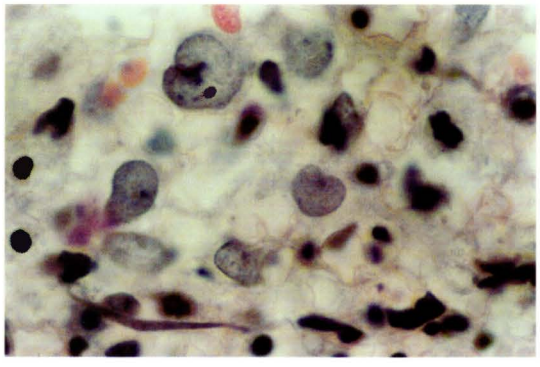


图 12-62　恶性组织细胞病继发骨髓纤维化
（胞核巨大，核有折叠，染色质细网状，胞质有吞噬细胞）

恶性组织细胞病继发骨髓纤维化：纤维组织弥漫性增生，骨髓增生低下，不见原发病细胞。见图 12-63。

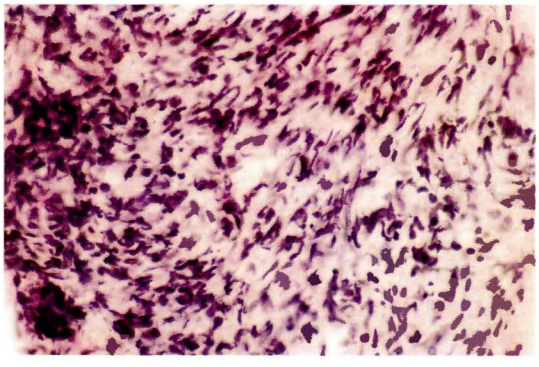


图 12-63　恶性组织细胞病继发骨髓纤维化
（纤维组织弥漫性增生，骨髓增生低下，不见原发病细胞）

十一、霍奇金淋巴瘤继发骨髓纤维化

霍奇金淋巴瘤继发骨髓纤维化：HD 细胞、R-S 细胞呈弥漫浸润。见图 12-64。

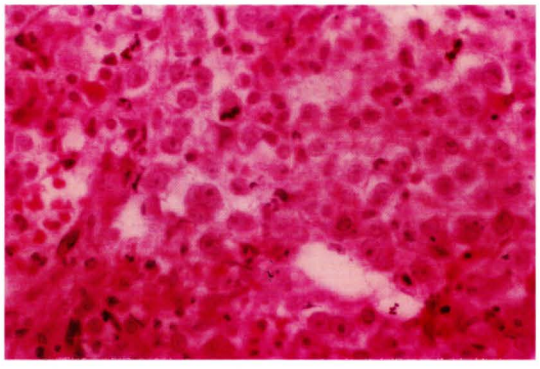


图 12–64 霍奇金淋巴瘤继发骨髓纤维化（HD 细胞、R–S 细胞呈弥漫浸润）

霍奇金淋巴瘤继发骨髓纤维化：为图 12-64 放大至 1000 倍，双核瘤巨细胞，行似猫眼状（R-S 细胞），核仁大。见图 12-65。

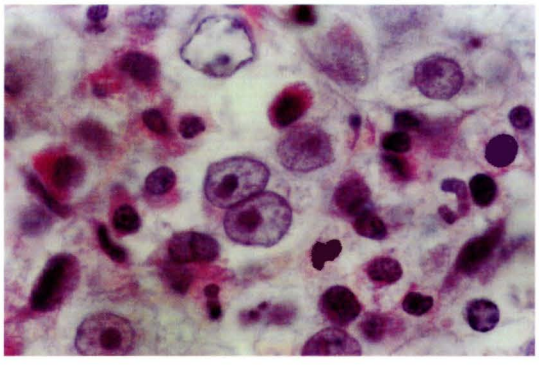


图 12–65 霍奇金淋巴瘤继发骨髓纤维化（图 12–64 放大，双核瘤巨细胞，形似猫眼，核仁大）

霍奇金淋巴瘤继发骨髓纤维化：纤维组织弥漫性增生，R-S 细胞仍有残留。见图 12-66。

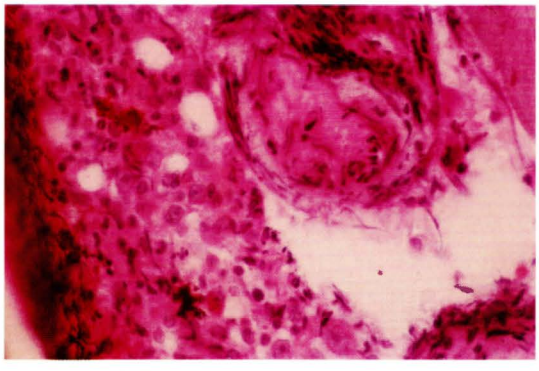


图 12–66 霍奇金淋巴瘤继发骨髓纤维化（纤维组织弥漫性增生，R–S 细胞仍有残留）

十二、骨髓转移性黏液腺瘤继发骨髓纤维化

骨髓转移性黏液腺瘤继发骨髓纤维化：癌细胞周围结缔组织增生，纤维化显著。见图 12-67。

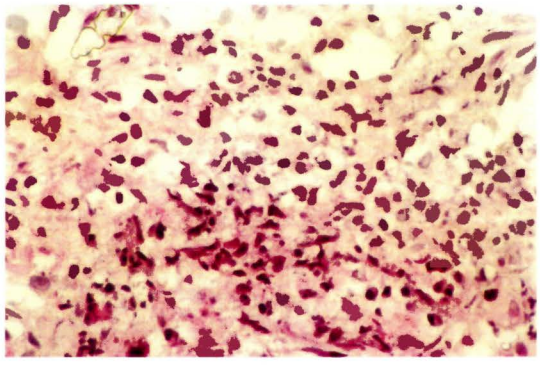


图 12-67　骨髓转移性黏液腺瘤继发骨髓纤维化（癌细胞周围结缔组织增生，纤维化显著）

骨髓转移性黏液腺瘤继发骨髓纤维化：癌细胞周围结缔组织增生，纤维化显著。见图 12-68。

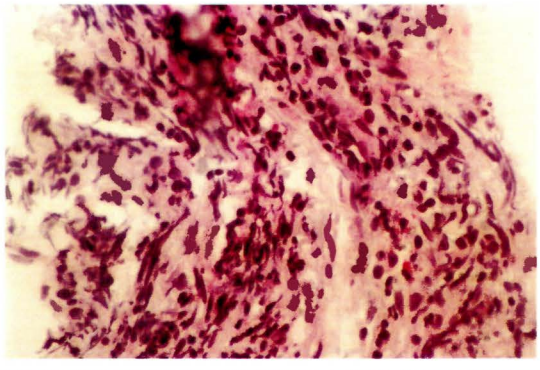


图 12-68　骨髓转移性黏液腺瘤继发骨髓纤维化（癌细胞周围结缔组织增生，纤维化显著）

十三、骨髓坏死继发骨髓纤维化

骨髓坏死继发骨髓纤维化：尚残留少量瘤细胞与纤维细胞。见图 12-69。

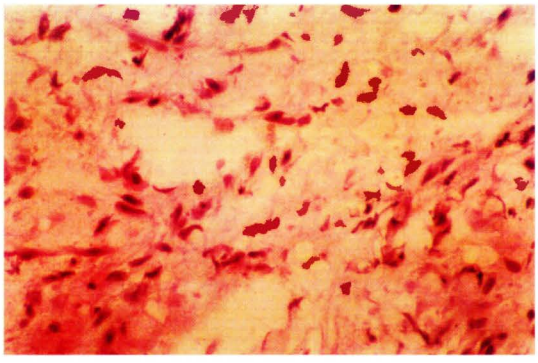


图 12-69 骨髓坏死继发骨髓纤维化（尚残留少量瘤细胞与纤维细胞）

骨髓坏死继发骨髓纤维化：骨髓进一步坏死，遗有少量粒、红细胞残核。见图 12-70。

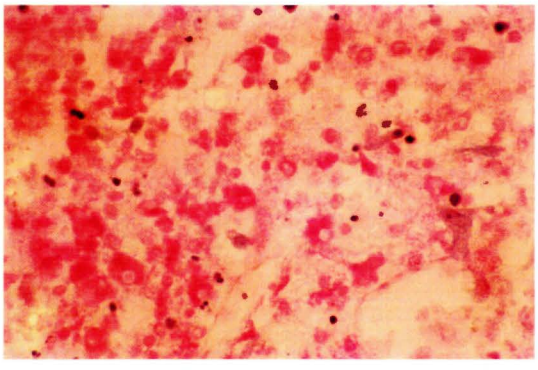


图 12-70 骨髓坏死继发骨髓纤维化（骨髓进一步坏死，遗有少量粒、红细胞残核）

十四、骨髓转移性腺癌继发骨髓纤维化

骨髓转移性腺癌继发骨髓纤维化：转移癌细胞呈团块状浸润，癌巢周围结缔组织增生。见图 12-71。

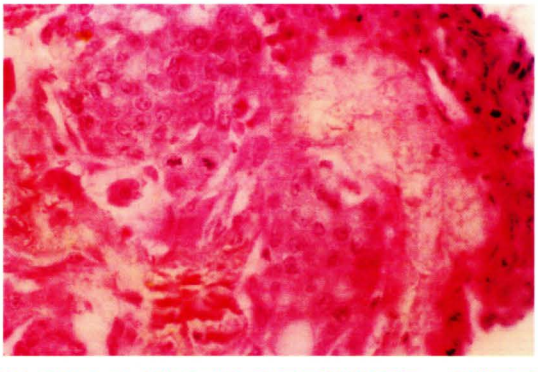


图 12-71 骨髓转移性腺癌（转移癌细胞呈团块状浸润，癌巢周围结缔组织增生）

骨髓转移性腺癌继发骨髓纤维化：癌细胞周围，纤维细胞与纤维组织进一步增多。见图 12-72。

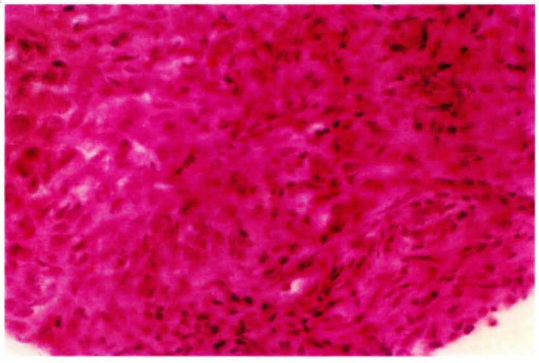


图 12–72　骨髓转移性腺癌（癌细胞周围，纤维细胞与纤维组织进一步增多）

第三节　案例

一、原发性骨髓纤维化

病例 1：史某，男，50 岁。2002 年 10 月初诊。病理切片示：纤维化期。见纤维组织弥漫性增生，脂肪细胞消失，微血管增多。纤维组织间残留少量造血细胞。见图 12-73。

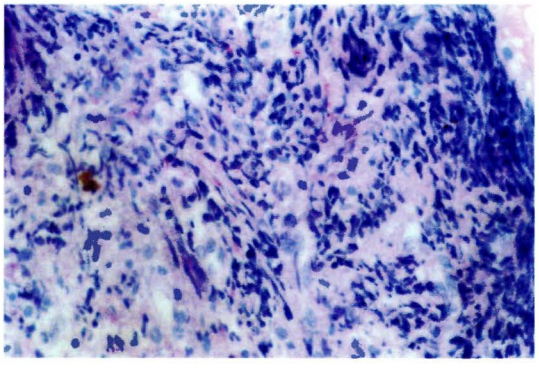


图 12–73　纤维化期（纤维组织弥漫性增生，
纤维组织间残留少量造血细胞，脂肪细胞消失，微血管增多）

经中西药结合治疗后，2004 年 11 月复诊。病理切片示：恢复期。脂肪细胞与血窦增多，骨髓增生较低下，纤维组织散在增生。见图 12-74。

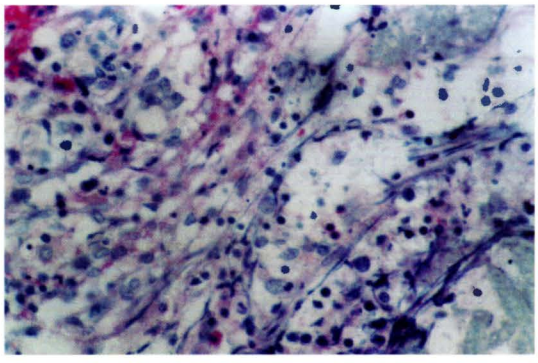


图 12–74　恢复期（脂肪细胞与血窦增多，骨髓增生较低下，纤维组织散在增生）

继续治疗。2006 年 11 月复诊，基本恢复正常：骨髓增生较活跃，网状纤维完全消失，尚存少量纤维细胞。见图 12-75。

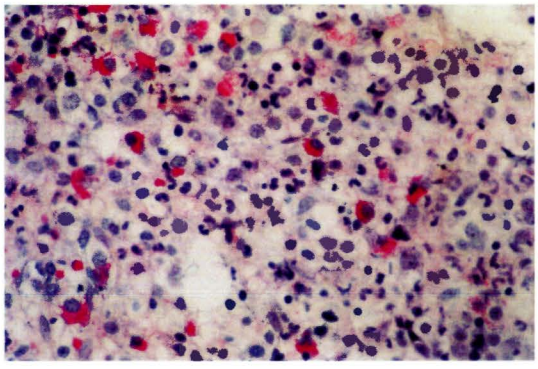


图 12–75　骨髓基本恢复正常（骨髓增生较活跃，网状纤维完全消失，尚存少量纤维细胞）

病例 2：芦某，女，48 岁。

2000 年 4 月初诊。切片显示：骨髓硬化期。骨小梁增宽密集，间隙窄小，骨小梁约占 50%，脂肪细胞与扩张的血窦增多，骨髓增生低下。见图 12-76。

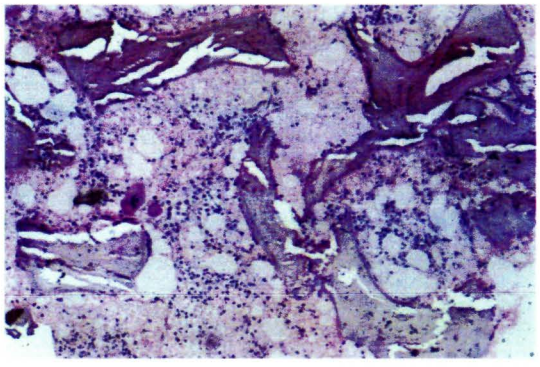


图 12–76　骨髓硬化期（骨小梁增宽密集，间隙窄小，约占 50%；脂肪细胞与扩张的血窦增多，骨髓增生低下）

2003 年 7 月复诊。切片显示：恢复期。骨小梁间隙增宽，散在性纤维组织增生，骨髓增生较低下。见图 12-77。

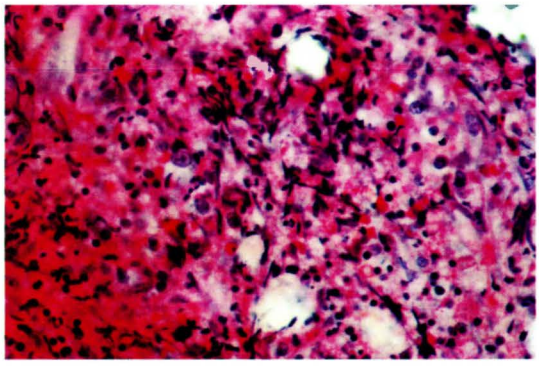


图 12–77　恢复期（骨小梁间隙增宽，散在性纤维组织增生，骨髓增生较低下）

2005 年 2 月复诊。基本恢复正常：纤维组织消失，骨髓增生活跃。造血组织中三系造血细胞增生活跃。见图 12-78。

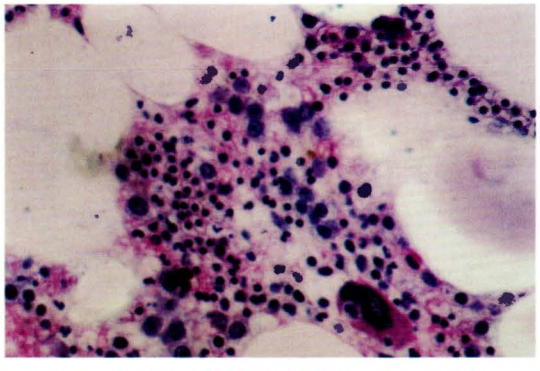


图 12–78　恢复正常（纤维组织消失，骨髓增生活跃；造血组织中三系造血细胞增生活跃）

病例 3：李某，女，60 岁。

2001 年 4 月初诊。切片显示：纤维化期。骨小梁增宽，纤维组织散在性增生，骨髓增生极度低下。见图 12-79。

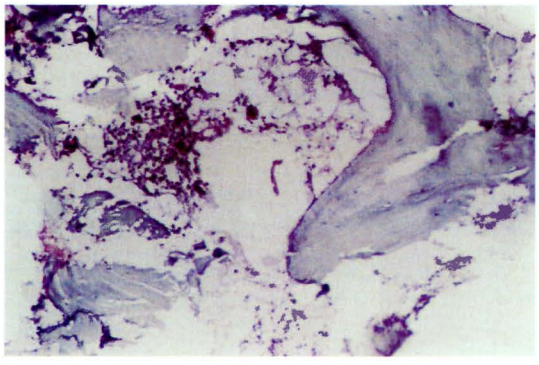


图 12-79　纤维化期（骨小梁增宽，纤维组织散在性增生，骨髓增生极度低下）

2003 年 6 月复诊。切片显示：恢复期。骨髓增生极度低下，散在性纤维组织增生。见图 12-80。

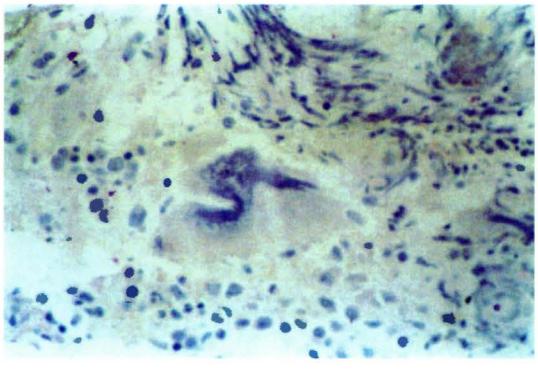


图 12-80　恢复期（骨髓增生极度低下，散在性纤维组织增生）

2005 年 4 月复诊。基本恢复正常：骨小梁恢复正常，三系造血细胞增生活跃。见图 12-81。

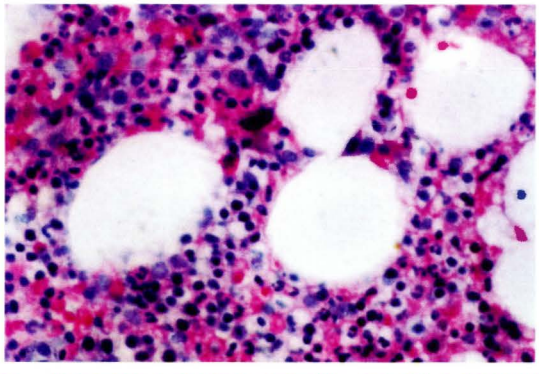


图 12-81　恢复正常（骨小梁恢复正常，三系造血细胞增生活跃）

病例 4：李某，女，61 岁。

2004 年 3 月初诊。切片显示：胶原形成期。网状纤维与胶原纤维弥漫性增生，造血细胞基本消失。见图 12-82。

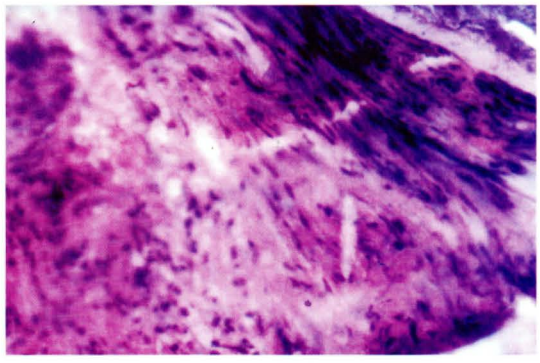


图 12–82　胶原形成期（网状纤维与胶原纤维弥漫性增生，造血细胞基本消失）

2005 年 5 月复诊。好转：骨髓增生活跃，造血三系细胞均有增生，纤维组织散在少量增生。见图 12-83。

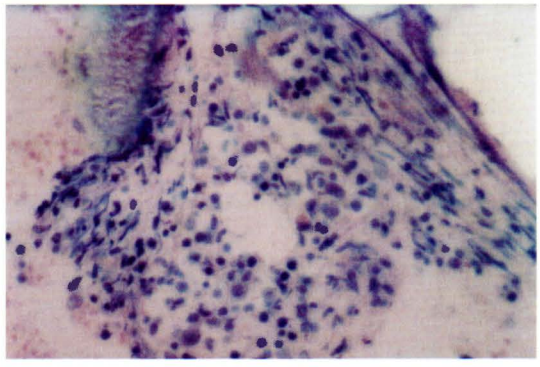


图 12–83　网状纤维与胶原纤维增生减少
（骨髓增生活跃，造血三系细胞均有增生，纤维组织散在少量增生）

2006 年 8 月复诊。骨髓基本正常：骨髓增生活跃，三系造血细胞增生活跃，纤维组织基本消失。见图 12-84。

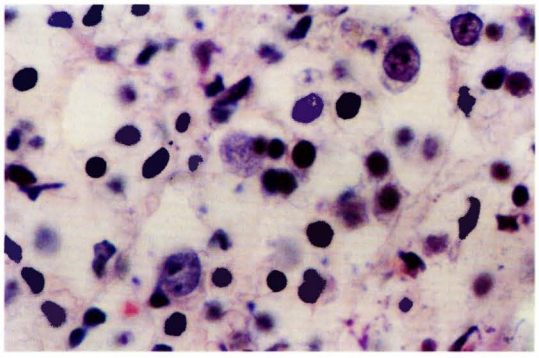


图 12-84 骨髓基本正常（骨髓增生活跃，三系造血细胞增生活跃，纤维组织基本消失）

病例 5：刘某，女，48 岁

初诊骨髓硬化期：骨小梁密集，类编织样骨，间隙窄小、空虚。骨小梁占骨髓面积 50% 以上。见图 12-85。

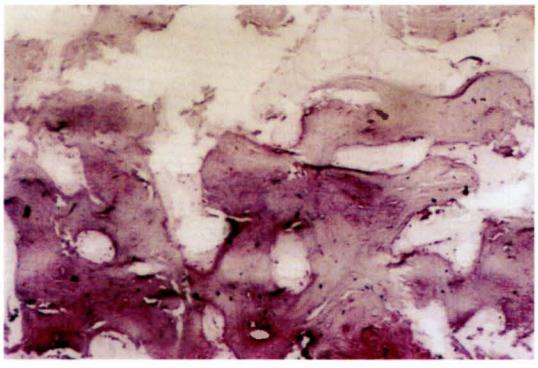


图 12-85 骨髓硬化期（骨小梁密集，类编织样骨，间隙窄小、空虚，占骨髓面积 50% 以上）

复诊：明显好转，骨小梁间隙增宽，三系造血细胞部分恢复，仍有少量纤维组织增生。见图 12-86。

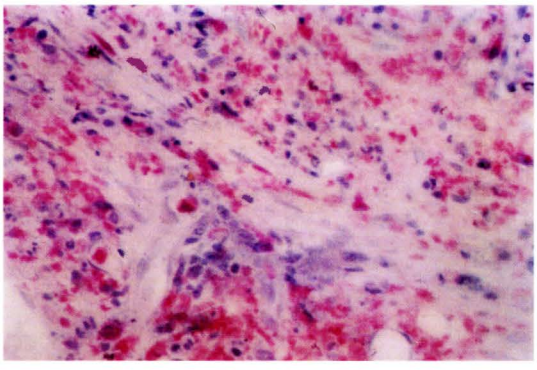


图 12-86 明显好转（骨小梁间隙增宽，三系造血细胞部分恢复，仍有少量纤维组织增生）

病例 6：陶某，女，57 岁。

2004 年初诊。骨髓硬化期：骨小梁增多密集，间隙窄小，骨小梁面积占 50% 以上，残留少量造血细胞与纤维细胞。见图 12-87。

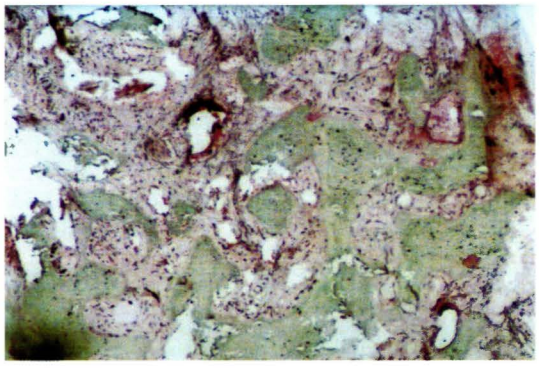


图 12-87　骨髓硬化期（骨小梁增多密集，间隙窄小，占面积 50% 以上，残留少量造血细胞与纤维细胞）

2005 年复诊。好转：增多的骨小梁已消失，三系造血细胞增生活跃，变形巨核细胞多见，纤维组织散在性增生。见图 12-88。

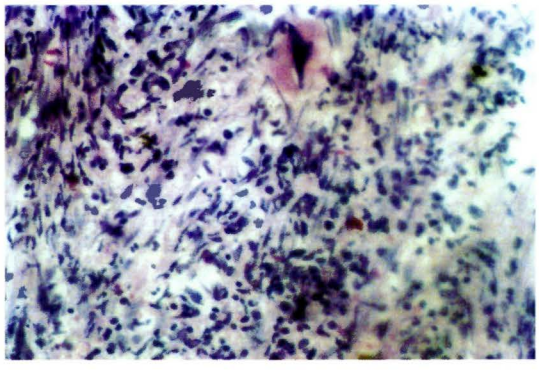


图 12-88　好转（增多的骨小梁消失，三系造血细胞增生活跃，变形巨核细胞多见，纤维组织散在性增生）

2006 年复诊。明显好转：骨髓增生活跃，三系造血细胞增生活跃，有少量纤维细胞增生。见图 12-89。

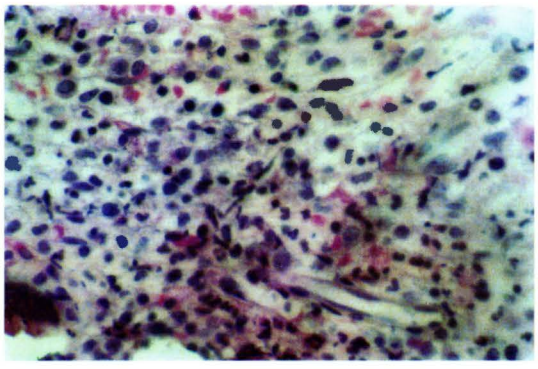


图 12-89 明显好转（骨髓增生活跃，三系造血细胞增生活跃，有少量纤维细胞增生）

二、继发性骨髓纤维化

病例 7：房某，男，46 岁。

2001 年 8 月 6 日初诊。诊断：慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化。纤维组织弥漫性增生，在纤维组织间残留少量粒系、红系细胞。见图 12-90。

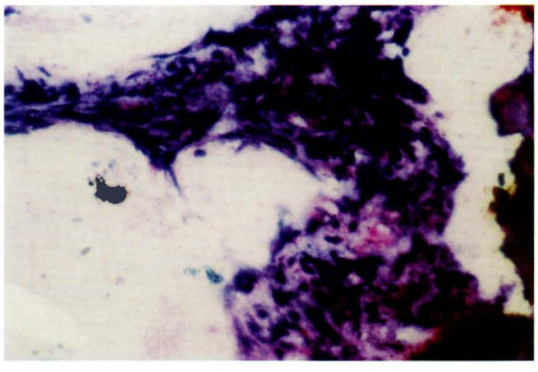


图 12-90 纤维组织弥漫性增生（纤维组织弥漫性增生，在纤维组织间残留少量粒系、红系细胞）

2002 年 4 月 13 日复诊。纤维组织减少，在纤维组织间残留少量粒系、红系细胞。见图 12-91。

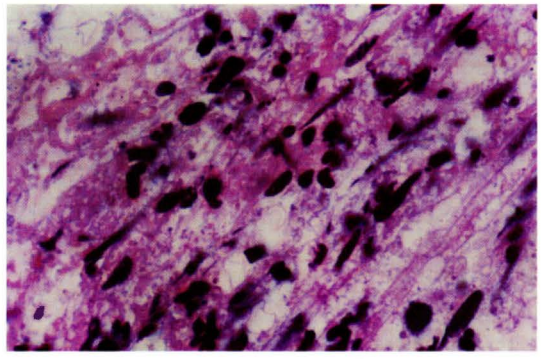


图 12–91　好转（纤维组织减少，纤维组织间残留少量粒系、红系细胞）

2004 年 6 月 4 日复诊。造血三系细胞增生活跃，粒系中、晚幼粒以下阶段杆状、分叶增多，嗜酸性粒细胞增生，中、晚幼红细胞少量。见图 12-92。

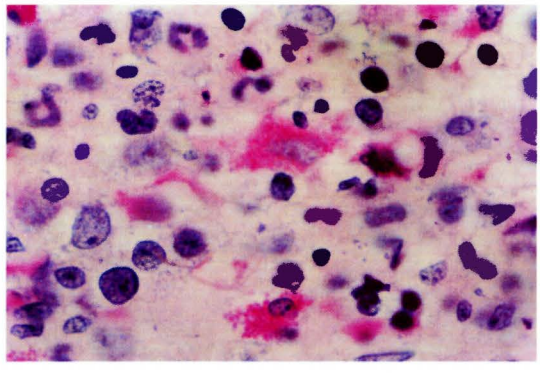


图 12–92　造血三系细胞增生活跃

病例 8：徐某，男，54 岁。

2005 年 3 月 3 日初诊。诊断：真性红细胞增多症继发骨髓纤维化（纤维化期）。纤维组织弥漫性增生，骨髓增生极度低下，造血细胞基本消失。见图 12-93。

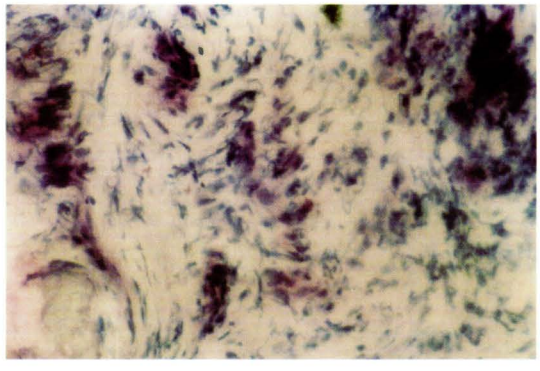


图 12–93　纤维化期（纤维组织弥漫性增生，骨髓增生极度低下，造血细胞基本消失）

2008年4月10日复诊。纤维组织基本消失，骨髓增生明显活跃。见图12-94。

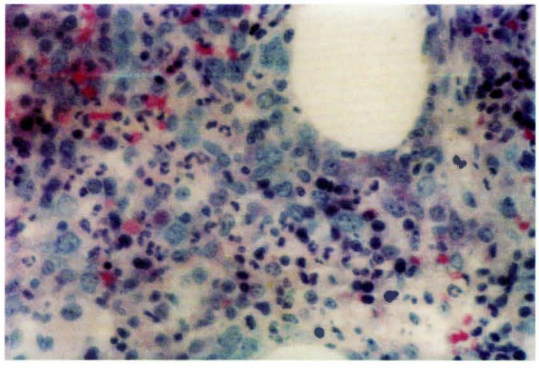


图12-94 纤维组织基本消失，骨髓增生明显活跃

病例9：石某，女，60岁。

2006年3月18日初诊。诊断：真性红细胞增多症。骨髓增生明显活跃，各发育阶段红细胞明显增多，粒、红比值＞1∶1，嗜酸性粒细胞少量。见图12-95。

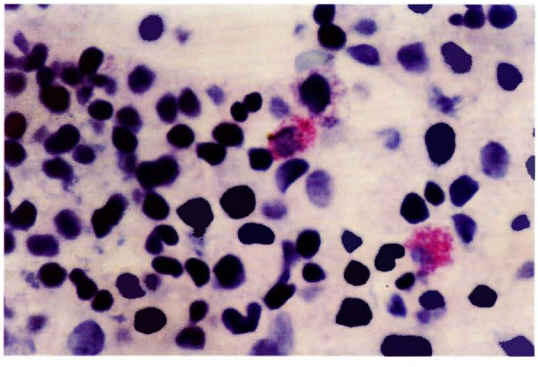


图12-95 骨髓增生明显活跃

2007年6月21日复诊。纤维组织弥漫性增生，纤维组织间粒、红、巨三系造血细胞仍增生活跃。见图12-96。

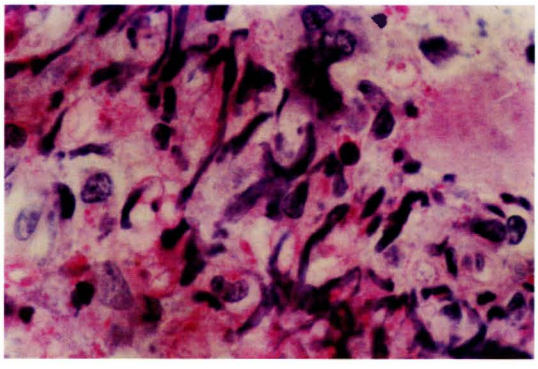


图12-96 纤维组织弥漫性增生，纤维组织间粒、红、巨三系造血细胞仍增生活跃

2008 年 5 月 4 日复诊。纤维组织基本消失，骨髓增生较活跃，粒、红、巨三系造血细胞增生活跃，基本恢复正常。见图 12-97。

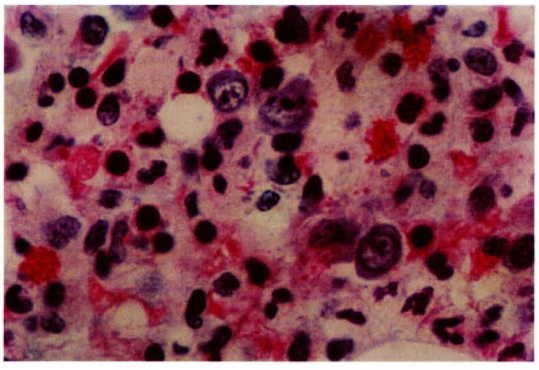
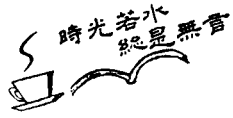


图 12-97　纤维组织基本消失，恢复正常

附录　常用英汉缩略语对照表



6-TG	6-thioguanine	6- 硫鸟嘌呤
α -SMA	α -smooth muscle actin protein	α - 平滑肌肌动蛋白
Ac-SDKP	N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-propne	N- 乙酰基 - 丝氨酸 - 天门冬酰 - 赖氨酰 - 脯氨酸
ADP	adenosine diphosphate	二磷酸腺苷
AL	acute leucemia	急性白血病
AMF	acute myelofibrosis	急性骨髓纤维化
AML	acute myeloid leukemia	急性髓系白血病
AMM	agnogenic myeloid metaplasia	髓样化生
ANLL	acute nonlymphoblastic leukemia	急性非淋巴细胞白血病
ASCT	Allogeneic stem cell transplantation	异基因造血干细胞移植
BCG	bacille calmette-guerin	卡介苗
BFU-E	burst-forming unit erythroid	红系爆式集落形成单位
BMB	bone marrow biopsy	骨髓病理活检
BMSC	bone marrow-derived mesenchymal stem cell	骨髓间充质干细胞
BUF	busalfan	白消安
CAM	cell adhesive molecule	细胞黏附分子
CAM	calmodulin	钙调蛋白
CB1348	chlorambucil	苯丁酸氮芥
CC-5013	Lenalidomide，Revlimid	雷利度胺
CD62E	E-selectin	E- 选择素
CD62L	L-selectin	L- 选择素
CD62P	P-selectin	P- 选择素
CEL	Chronic eosinophilic leukemia	慢性嗜酸性粒细胞白血病
CFU-E	colony-forming unit erythroid	红细胞系集落形成单位
CFU-MIX	mixed colony-forming unit	混合集落生成单位
CIC	circulating immune complexes	循环免疫复合物

CIL	colony inhibiting lymphokine	集落抑制淋巴因子
CLB	chlorambucil	苯丁酸氮芥
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性淋巴细胞白血病
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性髓细胞性白血病
COLC	colchicine	秋水仙碱
CPLL	chronic prolymphocytic leukemia	慢性幼淋巴细胞白血病
CR	complete remission	完全缓解
CS	chondroitin sulfate	硫酸软骨素
CSF	colony stimulating factor	集落刺激因子
CT	computerized tomography	计算机断层扫描
DIF	differentiation inducing factor	分化诱导因子
DIPSS	dynamic international prognosis staging system	动态国际预后分期系统
DS	dermatan sulfat	硫酸皮肤素
ECM	extacellullar martrix	细胞外基质
EGF	epidermal growth factor	表皮生长因子
Egr-1	early growth response gene-1	早期生长反应基因 -1
EMH	extramedullary hematopoiesis	髓外异位造血组织增生
EPO	erythropoietin	红细胞生成素
ERK	extracellular signal-regulated kinase	细胞信号调节激酶
ET	essential thrombocythemia	原发性血小板增多症
bFGF	fibroblast growth factor	碱性成纤维细胞生长因子
Fn	fibronectin	纤维连接蛋白
FucS	fucoidan sulphuric acid	硫酸墨角藻聚糖
GAG	glycosaminoglycan	糖胺聚糖
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	粒细胞集落刺激因子
Gfi1	proto-oncogene independence growth factor-1	原癌基因独立生长因子
GM-CSF	granulocyte macrophage colony stimulating factor	粒细胞巨噬细胞集落刺激因子
G6PD	glucose-6-phosphate dehydrogenase	葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶
HA	hyaluronic acid	透明质酸
HCL	hairy-cell leukemia	毛细胞白血病
HD	Hodgkin disease	霍奇金病
HE	haematoxylin eosin	苏木精 - 伊红
HGF	hemopoietic growth factor	造血生长因子

HIF	hemopoietic inhibitive factor	造血抑制因子
HIM	hemopoic inductive microenvironment	骨髓造血微环境
HLA-DR	human leukocyte antigen（locus）DR	人白细胞（位点）DR 抗原
Hn	hemonectin	血细胞粘连蛋白
HS	heparan sulfate	硫酸乙酰肝素
HSC	Hepar stellate cell	肝脏星状细胞
HSCs	hematopoietic stem cells	造血干细胞
HSPC	hematopoietic stem progenitor cell	造血干祖细胞
HU	Hydroxyurea	羟基脲
ICAM	intercellular adhesion molecule	细胞间黏附分子
ICSG on MMM	Italian Cooperative Study Group on Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia	意大利骨髓纤维化研究协作组
IFN-α	interferon-α	干扰素 -α
IL	interleukin	白细胞介素
IPSS	international prognosis staging system	国际预后分期系统
JAK2	Janus protein tyrosine kinase	Janus 蛋白酪氨酸激酶
KFB	kidney fibroblast	肾成纤维细胞
KS	keratan sulfate	硫酸角质素
LFA-1	lymphocyte function-associated antigen-1	淋巴细胞功能相关抗原 -1
LHRH	luteinizing hormone-releasing hormone	促黄体生成素释放素
LN	laminin	层粘连蛋白
LOX	lysyloxidase	赖氨酰氧化酶
LOXL	lysyl oxidase-like	赖氨酰氧化酶类似物
LPS	lipopolysaccharide	脂多糖
LT	lymphotoxin	淋巴毒素
LTBMC	long-term bone marrow cultur	长期骨髓培养
Mac-1	macrophage surface antigen-1	巨噬细胞表面抗原 -1
MAF	macrophage activating factor	巨噬细胞活化因子
MBB	marrow blood barrier	髓血屏障
M-CSF	macrophage colony stimulating factor	巨噬细胞集落刺激因子
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髓增生异常综合征
MDS/MF	Myelodysplasia/Myelofibrosis Syndrome	骨髓增生异常骨髓纤维化综合征
Meg-CSF	megakaryocyte colony stimulating factor	巨核细胞集落刺激因子
MF	myelofibrosis	骨髓纤维化

MIP-1 α	macrophage inflammatory protein-1 α	巨噬细胞炎性蛋白 1 α
MKDGF	megakaryocyte derived growth factor	巨核细胞衍生的生长因子
MMPs	metalloprotease	金属蛋白酶
MPD	myeloproliferotive diseases	骨髓增生性疾病
MPN	myeloliferative neoplasm	骨髓增殖性肿瘤
MPN-U	myeloliferative neoplasm，unclassifiable	未分类型骨髓增殖性肿瘤
MRI	magnetic resonance imaging	磁共振成像
NAP	neutrophil alkaline phosphatase	中性粒细胞碱性磷酸酶
NBT	nitrotetrazolium blue chloride	氯化硝基四氮唑蓝
NF- κ B	nuclear factor- κ B	核因子 - κ B
NHL	non-hodgkin's lymphoma	非霍奇金恶性淋巴瘤
NK 细胞	cell natural killer cell	自然杀伤细胞
NO	nitric oxide	氧化亚氮
NOD-SCID	nonobese diabetic-severe combined immunodeficiency disea	非肥胖糖尿病患 - 重度联合免疫缺陷病
OMS	osteomyelosclearosis	骨髓硬化症
OPG	osteoprotegerin	骨桥蛋白
P38MAPK	P38 mitogen-activated protein kinase	P38 促分裂原活化蛋白激酶
PDGF	platelet-derived growth factor	血小板衍生的生长因子
PECAM-1	platelet-endothelial cell adhesion molecul	血小板内皮细胞黏附分子 -1
PET	position emission tomography	正电子发射断层扫描
PF4	platelet factor 4	血小板因子Ⅳ
PG	proteoglycans	蛋白多糖
PGE	prostaglandin E	前列腺素 E
PI3K	phosphatidylinositol 3 kinase	磷脂酰肌醇 3- 激酶
PKC	protein kinase C	蛋白激酶 C
PMA	phorbol myristate acetate	佛波豆蔻乙酯
PMF	primary myelofibrosis	原发性骨髓纤维化
PNS	Panax notogin seng	三七总甙
PPD	purified protein derivative	纯蛋白衍生物
PSE	partial splenic embolization	部分脾动脉栓塞术
PsGL-1	P-selectingly coprotein ligand-1	P 选择素配基 -1
PV	polycythemia vera	真性红细胞增多
PVSG	the Polycythemia Vera Study Group	真性红细胞增多症研究协作组

QU	quercetin	槲皮素
RFLP	restriction fragment length polymorphism	限制性片段长度多态性
RANK	receptor activatou of nuclear factor- κ B	细胞核因子 κ B 受体活化因子
RANKL	receptor activatou of nuclear factor- κ B ligand	细胞核因子 κ B 受体活化因子配基
ROS	reactive oxygen species	活性氧
RT-PCR	real time polymerase chain reaction	实时反转录聚合酶链反应
SCF	stem cell factor	干细胞因子
SDF-l	stromal-derived factor-1	基质细胞衍生因子
SLE	systemic lupus erythematosus	系统性红斑狼疮
Smad	drosophila mothers against decapentaplegic protein	Smad 蛋白
SMF	secondary myelofibrosis	继发性骨髓纤维化
SOD	superoxide dismutase	超氧化物歧化酶
STI571	imatinib mesylate	甲磺酸伊马替尼
sTNFR	soluble tumor necrosis factor receptor	可溶性肿瘤坏死因子受体
TDCIF	T cell derived colony inhibiting factor	T 细胞衍生集落抑制因子
TET	tetrandrinc	粉防己碱
TGF-β	transforming growth factor-β	转化生长因子 -β
THAL	Thalidomide	沙利度胺
TIMPs	tissue inhibitor of metalloproteinase	金属蛋白酶组织抑制剂
TNF-α	tumor necrosis factor-α	肿瘤坏死因子 -α
TNF-β	tumor necrosis factor-β	肿瘤坏死因子 β
TPK	tyrosine protein kinase	酪氨酸激酶
TPO	thrombopoietin	血小板生长因子
TRH	thyrotrophin-releasing hormone	促甲状腺激素释放素
TSH	thyroid-stimulating hormone，thyrotropin	促甲状腺激素
UEA-1	ulex europaeus agglutinin-1	荆豆凝集素 -1
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1	血管细胞黏附分子 -1
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮生长因子
Ⅷ RAg	factor Ⅷ -related antigen	Ⅷ因子相关抗原

果粉藏書

责任编辑　王淑珍
文字编辑　王淑珍
书籍装帧　海　马

读中医药书，走健康之路
扫一扫　关注中国中医药出版社系列微信

服务号
（zgzyycbs）

中医出版
（zhongyichuban）

养生正道
（yszhengdao）

悦读中医
（ydzhongyi）

ISBN 978-7-5132-2769-8

定价：50.00 元